



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: ланаделумаб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 18.06.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 18.06.2025 лікарський засіб з ТН ТАКЗАЙРО проходить процедуру державної реєстрації, тому інформація нижче у п.2 висновку уповноваженого органу представлена відповідно до наданих заявником заяви та досьє.

Виробник Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч.

Заявник ТОВ «Такеда Україна» від імені Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ТАКЗАЙРО

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ianadelumab

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

1 попередньо наповнений шприц містить по 150 мг: 150 мг ланаделумабу у 1 мл розчину;

1 попередньо наповнений шприц містить по 300 мг: 300 мг ланаделумабу у 2 мл розчину

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат; кислота лимонна, моногідрат; гістидин; натрію хлорид; полісорбат 80; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

1 попередньо наповнений шприц по 300 мг.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Дорослі та підлітки віком від 12 до 18 років. Ланаделумаб вводиться підшкірно, рекомендована початкова доза становить 300 мг кожні 2 тижні.

У пацієнтів, у яких під час лікування напади стабільно відсутні, можна розглянути можливість зниження дози до 300 мг кожні 4 тижні.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Станом на 18.06.2025 лікарський засіб з ТН ТАКЗАЙРО проходить процедуру державної реєстрації.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Ланаделумаб є повністю людським моноклональним антитілом (IgG1/κ-легкий ланцюг). Ланаделумаб пригнічує протеолітичну активність калікреїну в плазмі. Підвищена активність калікреїну в плазмі крові призводить до нападів ангіоневротичного набряку у пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (далі – САН) через протеоліз високомолекулярного кініногену (high-molecular-weight-kininogen, НМВК) з утворенням розщепленого НМВК (сНМВК) і брадикініну. Ланаделумаб забезпечує стійкий контроль активності калікреїну в плазмі крові і, таким чином, обмежує вироблення брадикініну у пацієнтів з САН.

Препарати, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інші гематологічні засоби. Код АТХ В06АС05.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Препарат ТАКЗАЙРО призначений для рутинної профілактики повторних нападів спадкового ангіоневротичного набряку (САН) у пацієнтів віком від 12 років.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Станом на 18.06.2025 лікарський засіб з ТН ТАКЗАЙРО проходить процедуру державної реєстрації.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги

при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У досьє зазначено, що САН – це рідкісне (орфанне) потенційно життєво-небезпечне генетично детерміноване захворювання, пов'язане з дефіцитом чи зниженням функції інгібітора С1-естерази (первинний імунодефіцит системи комплементу). САН (дефіцит інгібітора С1-естерази, далі - С1-INH) включено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778¹.

Лікування орфанних захворювань не було включено до Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832².

Уповноважений орган також зазначає, що забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки» (далі - Концепція). Метою цієї Концепції є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016 – 2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН³.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

САН (англ. hereditary angioedema, HAE) — це рідкісне генетичне захворювання, яке проявляється епізодами шкірного або підслизового набряку, що найчастіше вражає шкіру, живіт і верхні дихальні шляхи. Згідно Всесвітньої алергологічної організації/Європейської академії алергології та клінічної імунології (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical

¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ Розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р “План заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

Immunology, WAO/EAACI) САН є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я для пацієнтів та їхніх родин⁴.

Частота нападів САН може варіюватися в широких межах; у деяких пацієнтів відбувається кілька нападів на рік, тоді як у інших - кілька нападів щомісяця. Напади САН проявляються оборотним набряком (ангіоневротичним набряком), що вражає шкіру або підслизову тканину на різних ділянках тіла. Зазвичай уражені ділянки включають кінцівки (наприклад, руки та ноги), шлунково-кишковий тракт, сечостатеву область, обличчя та верхні дихальні шляхи. Напади, що зачіпають руки та ноги, можуть призвести до функціональних порушень, а напади, що зачіпають живіт, можуть бути пов'язані з дуже болісними, виснажливими кольками, з блювотою, гіпотонією та повною втратою працездатності на день або довше. Крім того, обструкція дихальних шляхів через напади САН гортані може бути небезпечною для життя⁵.

Розрізняють ангіонабряк, опосередкований брадикініном і/або медіаторами мастоцитів, зокрема гістаміном. Ангіоневротичний набряк, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набутим. САН може виникати внаслідок дефіциту/дефекту С1-INH або внаслідок інших механізмів. Різні форми САН розпізнаються та ідентифікуються генетично:

1. САН внаслідок дефіциту білка С1-INH (САН I типу, САН-1), характеризується низьким антигенним і функціональним рівнем С1- INH;
2. САН внаслідок дисфункції білка С1-INH (САН II типу, САН-2), характеризується нормальним (або підвищеним) антигенним рівнем білка С1-INH, але низькою його функцією;
3. САН із мутацією в гені XII фактора зсідання крові (САН-FXII);
4. САН із мутацією гена ангіопоетину-1 (САН-ANGPT1);
5. САН із мутацією гена плазміногену (САН-PLG);
6. САН із мутацією кініногену-1 (САН- KNG1);
7. САН із мутацією в гені міоферліну (САН-MIOF);
8. САН із мутацією в гені гепарансульфату 3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6). До того ж, у деяких пацієнтів окремо виділяють САН через невідомі мутації (САН-UNK)⁶.

Робоча група, що розробляла в Україні клінічну настанову, засновану на доказах, зазначає, що САН з причинами, зазначеними у пунктах 3-6, є надзвичайно рідкісними, всі разом становлячи менше 1% всіх випадків, майже в усіх випадках присутній обтяжений сімейний анамнез.

У досьє зазначено, що частота САН I типу з дефіцитом С1-INH становить 85% випадків, а II типу – 15%. Заявник зазначає, що в рамках подачі даного досьє будуть розглядатись пацієнти саме з САН I та II типу, що є рідкісним аутосомним домінуючим станом, який уражає близько 1 на 50 000 осіб.

⁴ The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update - Maurer – 2022, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15214>

⁵ <https://www.dovepress.com/a-review-of-randomized-controlled-trials-of-hereditary-angioedema-long-peer-reviewed-fulltext-article-JAA#:~:text=The%20RCT%20data%20support%20that,disease%20activity%20in%20clinical%20practice>

⁶ Клінічна настанова, заснована на доказах “Спадковий ангіоневротичний набряк”, <https://www.dec.gov.ua/mtd/spadkovyj-angionevrotichnyj-nabryak/>

Згідно зі Стандартом медичної допомоги “Спадковий ангіоневротичний набряк”, затвердженим наказом МОЗ від 26 січня 2023 року⁷ діагностика САН I і II типу базується на результатах збору анамнезу та лабораторного обстеження: визначення функції інгібітора C1-естерази, концентрації (рівня) білка C1-INH і C4 компонента комплементу в сироватці/плазмі. Для уникнення хибної інтерпретації результатів лабораторного обстеження для остаточного підтвердження діагнозу воно має бути виконане в двох лабораторних постановках. У пацієнтів з попередньо позитивними результатами лабораторного обстеження з метою верифікації діагнозу САН I або II типу необхідне проведення повторного тестування на визначення рівнів C1-INH і C4 компоненту комплементу та функції C1-INH. Отримання двох результатів, що вказують на знижену концентрацію або функцію C1-INH є достатнім для підтвердження діагнозу. Втім як зазначено у досьє, фахівці робочої групи, що розробляли клінічну настанову, засновану на доказах “Спадковий ангіоневротичний набряк, 2022 року зазначають, що в Україні визначення концентрації і функції інгібітора C1-естерази доступне лише в комерційних лабораторіях.

Пацієнти із САН повинні контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують довготривалу профілактику. Довготривала профілактика має підбиратись індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вимогу»). Рішення щодо того, для яких пацієнтів слід розглянути довгострокову профілактику, повинні брати до уваги якість життя пацієнта та переваги лікування в контексті частоти нападів, тяжкості нападів, супутніх захворювань та доступу до невідкладного лікування. Оскільки тяжкість захворювання може змінюватися з часом, необхідність початку або продовження довгострокової профілактики слід періодично переглядати та обговорювати з пацієнтом⁸.

Таким чином, визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі та діти старше 12 років із САН I або II типу, з повторними нападами ангіоневротичного набряку (щонайменше 1 раз на місяць або більш часто), що потребують рутинної (довготривалої) профілактики таких нападів.

Заявником зазначено, що за даними відкритих джерел відомо, що станом на 2019 рік лише 48 людей в Україні мали підтверджений діагноз САН⁹, а станом на лютий 2022 року в Україні було зареєстровано 67 пацієнтів з підтвердженим діагнозом САН за даними Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів (ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.І. Коломійченка НАМНУ"¹⁰).

Для розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником було використано наступні дані:

⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43350-dn_159_26012023_dod.pdf

⁸ [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(20\)30878-3/fulltext#bib1](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30878-3/fulltext#bib1)

⁹ https://www.takeda.com/uk-ua/newsroom/-takeda_media/2020/HAE_treatment_in_Ukraine

¹⁰ https://allergology.kiev.ua/tsentr-allergicheskikh-zabolevaniy/Nasledstvennyy_angionevroticheskyy_otek/

- станом на грудень 2023 року в Україні вже діагностовано 85 пацієнтів із САН, серед них 15 дітей (18%): 50% – до 12 років та 50% – старше 12 років (дані отримані заявником від клінічного фахівця);

- щорічний приріст кількості пацієнтів складає 20-25 на рік, враховано середнє значення – 22 пацієнта (дані отримані заявником від клінічного фахівця);

- близько 40% потребують довготривалої профілактики (дані отримані заявником від клінічних фахівців). Заявником було зазначено, що оскільки тяжкість захворювання може змінюватися з часом, необхідність початку або продовження довгострокової профілактики слід періодично переглядати та обговорювати з пацієнтом, тому було зроблено припущення, що відсоток пацієнтів на довготривалій профілактиці буде залишатись сталим.

Заявником пропонується розглянути сценарій, відповідно до якого профілактику ланаделумабом перші 3-5 років будуть отримувати лише нововиявлені пацієнти. Також заявник зазначив, що в процесі впровадження технології державою має забезпечуватись відповідний моніторинг і ті пацієнти, що в реальній клінічній практиці отримують С1-ІНН (ТН СІНРАЙЗ) та потребуватимуть переключення на ланаделумаб будуть переоцінені у послідууючій оцінці з ОМТ як такі, які потенційно зайдуть у групу пацієнтів на ланаделумабі. Станом на сьогодні запропонувати більш реальні сценарії впровадження ланаделумабу заявник не вбачає.

Заявником було враховано вищезазначені дані та представлено прогноз щорічної кількості нововиявлених пацієнтів із САН, відповідно до якого кількість пацієнтів із САН, що потребуватимуть застосування ланаделумабу становить 8 у 2024 р., 8 – 2025 р., 9 – 2026 р., 8 – 2027 р., 7 – 2028 р.

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

В результаті пошуку уповноваженим органом не було знайдено даних МОЗ, Центру медичної статистики МОЗ, Центру громадського здоров'я МОЗ щодо захворюваності та поширеності САН в Україні.

Уповноваженим органом в результаті проведеного опитування було отримано відповідь від клінічних фахівців кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького щодо збору статистичних даних та особливостей діагностики пацієнтів із САН в Україні. Клінічні фахівці підтвердили, що наразі офіційний збір статистичних даних щодо кількості пацієнтів з САН в Україні не проводиться, та зазначили, що впровадження національного реєстру пацієнтів із САН в процесі. Загальна кількість пацієнтів з САН в Україні відома на підставі опитування лікарів-імунологів, які проводять діагностику і спостереження за пацієнтами, та за даними ГО “Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк”.

За даними клінічних фахівців орієнтовна кількість пацієнтів з САН в Україні на травень 2024 року складала 105 пацієнтів, серед яких домінують дорослі, лише 11 пацієнтів спостерігаються у дитячих спеціалістів (частка дітей віком від 12 до 18 років достеменно невідома). Щороку за даними фахівців в Україні виявляється 15-20 нових пацієнтів із САН. Такі показники є наближеними до тих, що були використані заявником при розрахунках.

Клінічні фахівці підтвердили, що розподіл пацієнтів за типами САН в Україні складає близько 87% – тип I та 13% – тип II, а прогнозована кількість пацієнтів із САН із нормальним рівнем С1-інгібітора менше 1% від загальної кількості.

Як зазначають клінічні фахівці за результатами світових досліджень більше 50% пацієнтів із САН отримували довготривалу профілактику, а в Україні лікарі рекомендують довготривалу профілактику близько третині наявних пацієнтів, і відносна кількість пацієнтів, що отримує таку терапію щороку збільшується. Заявником при розрахунках було використано частку 40%, що є прийнятним в даному випадку.

На думку фахівців, менше застосування довготривалої профілактики в Україні порівняно з іншими країнами можна пояснити достатньо нетривалим досвідом доступу до лікування САН (менше 5 років), обмеженою кількістю лікарських засобів в країні для проведення рутинної профілактики та відсутністю лікарських засобів з більш зручним способом введення (наприклад підшкірним або пероральним).

Таким чином, враховуючи вищезазначене розрахунки щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років є орієнтовними та прийнятними, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних та пропозицію заявника щодо забезпечення ланаделумабом в перші роки лише нововиявлених пацієнтів.

У листі клінічні фахівці кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького зазначили про те, що на даний час діагностика САН в Україні за державний кошт не проводиться і доступна тільки в декількох мережах приватних лабораторій, про що також зазначає заявник.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – пацієнти (діти від 12 років та дорослі) зі спадковим ангіоневротичним набряком I та II типу з повторними нападами САН (щонайменше 1 раз на місяць), що потребують рутинної (довготривалої) профілактики нападів.

Втручання (I, intervention) – ланаделумаб підшкірно по 300 мг кожні 2 тижні (з можливістю зниження дози до 300 мг кожні 4 тижні).

Компаратор (C, comparator) – внутрішньовенний С1-ІНН, отриманий з плазми крові (ТН СІНРАЙЗ) 1000 одиниць кожні 3-4 дні (тобто внутрішньовенно 2 рази на тиждень).

Кінцеві точки (O, outcomes):

- за основну первинну кінцеву точку ефективності було обрано частоту нападів (будь-якої тяжкості);

- вторинними кінцевими точками ефективності було обрано частоту важких нападів (що потребували невідкладного лікування та госпіталізації), тривалість нападів, смертність через напади САН та якість життя;

- безпека (побічні реакції, пов'язані з лікуванням), в тому числі припинення лікування у зв'язку із побічними реакціями.

При обґрунтуванні вибору компаратором внутрішньовенного С1-ІНН, отриманого з плазми крові (ТН СІНРАЙЗ) заявником враховано наступне:

- в Україні згідно зі Стандартом медичної допомоги “Спадковий ангіоневротичний набряк”, затвердженим наказом МОЗ від 26 січня 2023 року¹¹, препаратом першої лінії для довгострокової профілактики є С1-ІНН, отриманий з плазми, що вводиться внутрішньовенно 2 рази на тиждень;

- з 2020 року С1-ІНН, отриманий з плазми, закуповується за кошти державного бюджету (включений до Постанови КМУ від 07.03.2022 №216) та пацієнти мають змогу отримати його безкоштовно;

- С1-ІНН це єдиний лікарський засіб замісної терапії, який використовується для лікування “на вимогу”, короткочасної та довготривалої профілактики. Заявник зазначає, що андрогени рекомендовані лише як препарати другої лінії для довгострокової профілактики та лише за умови неможливості застосування С1-ІНН та за даними клінічних фахівців не використовуються наразі взагалі;

- лікарський засіб С1-ІНН людини пройшов державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою в 2022 році за показанням лікування і профілактика (довгострокова) нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком. Було рекомендоване укладення договору керованого доступу та зниження ціни на 74% для дорослих та дітей віком від 12 років при застосуванні С1-ІНН для рутинної (довгострокової) профілактики.

- ланаделумаб рекомендований Міжнародною настановою WAO/EAACI, 2021 року¹² та іншими міжнародними настановами на рівні з С1-ІНН як препарат першої лінії для довгострокової профілактики.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора внутрішньовенного С1-ІНН та встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови

¹¹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43350-dn_159_26012023_dod.pdf

¹² <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15214>

“Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), що є коректним та відповідає умовам системи охорони здоров'я України.

Додатково уповноважений орган зазначає, що за даними клінічних фахівців кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що були отримані в результаті проведеного опитування щодо реальної клінічної практики ведення пацієнтів із САН, встановлено, що на сьогодні в Україні наявний лише один варіант довготривалої рутинної профілактики повторних нападів у пацієнтів із САН, що включає дітей віком від 12 років – це внутрішньовенний плазманий людський інгібітор С1-естерази (ТН СІНРАЙЗ), що забезпечується за кошти державного бюджету.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу ланаделумаб, що представлена в досьє

Заявником було зазначено, що оскільки він є виробником як досліджуваного лікарського засобу так і компаратора, то йому відомо, що на даний час немає прямих клінічних досліджень, які порівнюють підшкірний ланаделумаб та внутрішньовенний С1-ІНН (ТН СІНРАЙЗ, що зареєстрований в Україні). Тому пошук інформації щодо порівняльної клінічної ефективності заявником був спрямований на опубліковані непрямі порівняння для цільової популяції та режимів лікування в затверджених дозах.

Для остаточного аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано 2 публікації, як такі, що відповідали визначеному PICO та критеріям включення/виключення, а саме:

1) *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”¹³;

2) *Magerl M. et al., 2023* “Patient-level indirect treatment comparison of lanadelumab versus pdC1-INH i.v. in hereditary angioedema patients: PATCH study”¹⁴.

Також заявником було відібрано публікацію *Banerji A. et al., 2022* “Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study”¹⁵ як додаткові доказові дані щодо довгострокової клінічної ефективності ланаделумабу.

¹³ Mendivil J, Malmenäs M, Haeussler K, Hunger M, Jain G, Devercelli G. Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs R D*. 2021 Mar;21(1):113-121. doi: 10.1007/s40268-021-00337-4. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646565; PMCID: PMC7937585; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937585/>

¹⁴ Magerl M, Schiffhorst G, Fanter L, Müller G, Hirche C, Berkemeier F, Aygören E. Patient-level indirect treatment comparison of lanadelumab versus pdC1-INH i.v. in hereditary angioedema patients: PATCH study. *Allergy*. 2024 Jan;79(1):215-224. doi: 10.1111/all.15861. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37641968 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15861>

¹⁵ Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, Martinez-Saguer I, Zanichelli A, Hao J, Inhaber N, Yu M, Riedl MA; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):979-990. doi: 10.1111/all.15011. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287942; PMCID: PMC9292251; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292251/>

Непряме порівняння ланаделумабу з внутрішньовенним С1-ІНН, що описане у публікації *Mendivil J. et al., 2021*, було проведено з використанням як байєсівського підходу, заснованого на агрегованих результатах дослідження, так і частотного підходу за методом Бухера, заснованого на індивідуальних даних пацієнтів (individual patient data, далі – ІРД), щоб оцінити, чи надає використання ІРД узгоджені результати порівняно з підходом на основі сукупних даних. У досьє зазначено, що ці дві різні методології непрямого порівняння були використані, щоб підвищити достовірність результатів.

У публікації *Mendivil J. et al., 2021* зазначено, що байєсівський метод добре зарекомендував себе серед непрямих порівнянь відповідно до рекомендацій відділу підтримки прийняття рішень Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги¹⁶. Частотний аналіз особливо підходить у випадках, коли доказова база є невеликою і складається з обмеженої кількості досліджень. Обидва методи також припускають, що включені дослідження є принципово подібними, зберігають рандомізацію і можуть враховувати основні змінні в аналізі, якщо доказова база є доволі великою.

Обидва підходи базувались на даних 26-тижневого плацебо-контрольованого дослідження HELP (*Banerji A. et al., 2018*¹⁷) та частині В 12-тижневого плацебо-контрольованого перехресного дослідження CHANGE (*Zuraw et al., 2010*¹⁸). Мережа доказів непрямих порівнянь включала групи лікування ланаделумабом у дозі 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні (дослідження HELP), що були пов'язані з групою С1-ІНН (дослідження CHANGE) через спільний компаратор – плацебо.

Дослідження HELP (або HELP-03; NCT02586805) було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням III фази оцінки ефективності та безпеки лікарського засобу ланаделумабу для запобігання нападам ангіоневротичного набряку у пацієнтів із САН I та II типу. У клінічному дослідженні HELP оцінювали ефективність та безпеку трьох режимів дозування ланаделумабу (300 мг кожні 2 тижні, 300 мг кожні 4 тижні та 150 мг кожні 4 тижні) порівняно із плацебо.

У клінічному дослідженні HELP 125 пацієнтів (ІТТ-популяція) були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання ланаделумабу або плацебо. Пацієнти, рандомізовані для отримання ланаделумабу, згодом були розподілені на один з трьох режимів дозування ланаделумабу. Остаточна кількість пацієнтів у кожній досліджуваній групі була такою:

- плацебо 2 рази на тиждень (n=41);
- ланаделумаб 150 мг 4 рази на тиждень (n=28);

¹⁶ NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials, London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.

¹⁷ Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583584/>

¹⁸ Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–522. doi: 10.1056/NEJMoa0805538, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0805538?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%2000www.ncbi.nlm.nih.gov

- ланаделумаб 300 мг 4 рази на тиждень (n=29);
- ланаделумаб 300 мг 2 рази на тиждень (n=27).

Пацієнти та лікарі були засліпленими щодо лікування. Пацієнтів оцінювали протягом 26-тижневого періоду лікування; наразі дослідження завершено та загалом 113 пацієнтів завершили період лікування.

Згідно даних дослідження HELP (*Banerji A. et al., 2018*), 54,8% пацієнтів у групах ланаделумабу попередньо отримували довготривалу профілактику до моменту їх включення у дослідження. В той же час, заявник звертає увагу, що за даними протоколу дослідження HELP під час відбору пацієнти, які відповідали критеріям включення у разі застосування профілактичного лікування САН, проходили спеціальний період вимивання для можливості їх подальшого включення у дослідження (англ. Long-Term Prophylactic Therapy Washout), що складав мінімум 2 тижні. Дослідники мали підтвердити, що пацієнт успішно завершив 2-тижневий період виведення, перш ніж він міг розпочати вступний період (англ. a run-in period) протягом 4 тижнів для визначення базової частоти нападів САН.

Заявник зауважив, що поточне непряме порівняння представлене в публікації *Mendivil J. et al., 2021* включає лише групи пацієнтів з дослідження HELP із застосуванням ланаделумабу 300 мг 2 рази на тиждень та 4 рази на тиждень для порівняння з внутрішньовенним С1-INH, оскільки рекомендована початкова доза ланаделумабу становить 300 мг кожні 2 тижні із можливістю зниження дози до 300 мг кожні 4 тижні у пацієнтів, у яких під час лікування напади стабільно відсутні.

Дослідження CHANGE (NCT01005888; LEVP2005-1/Частина В) - це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження фази 3, яке складалося з двох 12-тижневих періодів із загальним часовим горизонтом спостереження 24 тижні. Пацієнти були рандомізовані для отримання внутрішньовенного С1-INH 1000 ОД кожні 3-4 дні (n=12) або плацебо (n=12) протягом 12 тижнів. Під час другого 12-тижневого періоду вони отримували досліджуваний препарат, який не був призначений протягом першого періоду.

Кінцевими точками ефективності непрямого порівняння, відповідно до публікації *Mendivil J. et al., 2021* були наступні:

1) частота нападів САН: кількість нападів, що виникали протягом 28-денного циклу, а відповідні відносні ефекти лікування були оцінені як співвідношення частоти нападів (attack rate ratios, далі - ARR);

2) час до першого нападу САН (ТТА - time to first NAE attack): ТТА визначався як тривалість, протягом якої пацієнт із САН залишався без нападу, і вимірювався після дня 0 (перша введена доза профілактичної терапії; ТТА0) та після дня 70 (приблизний час, протягом якого досягається рівноважна концентрація ланаделумабу в плазмі крові; ТТА70). Відповідні відносні ефекти лікування для результатів ТТА були оцінені як співвідношення ризиків (hazard ratios, далі – HR).

Нижче у таблиці 1 представлено результати непрямого порівняння ланаделумабу при застосуванні 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні порівняно з внутрішньовенним С1-ІНН за байєсівським методом (на основі агрегованих даних) та методом Бухера (частотний підхід, заснований на ІРД), що були надані заявником у досьє відповідно до публікації *Mendivil J. et al., 2021*.

Таблиця 1. Результати непрямого порівняння застосування ланаделумабу в різних режимах порівняно з С1-ІНН (*Mendivil J. et al., 2021*)

Кінцева точка	Ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні vs С1-ІНН		Ланаделумаб 300 мг кожні 4 тижні vs С1-ІНН	
	метод Байєса (95% CrI)	метод Бухера (95% CI)	метод Байєса (95% CrI)	метод Бухера (95% CI)
САН ARR	0,27 (0,14-0,51)	0,27 (0,15-0,49)	0,54 (0,34-0,86)	0,54 (0,35-0,85)
ТТА0, HR	0,51 (0,22-1,32)	0,73 (0,29-1,84)	0,73 (0,26-2,09)	1,05 (0,43-2,52)
ТТА70, HR	0,17 (0,05-0,57)	0,19 (0,06-0,62)	0,51 (0,18-1,49)	0,62 (0,23-1,64)

CrI, credible interval – довірчий інтервал у Байєсовій статистиці;

CI, confidence interval – довірчий інтервал.

*результати непрямого порівняння за методом Байєса включено у базовий сценарій моделі.

За результатами непрямого порівняння, що представлено у публікації *Mendivil J. et al., 2021*, за методом Байєса на основі агрегованих даних порівняння ARR при застосуванні ланаделумабу та внутрішньовенного С1-ІНН продемонструвало, що частота нападів САН знизилася на 73% та на 46% у пацієнтів, які отримували ланаделумаб 300 мг кожні 2 та 4 тижні відповідно, порівняно з внутрішньовенним С1-ІНН. Ризик першого нападу після 0-го дня при застосуванні ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні був порівняним з внутрішньовенним С1-ІНН, про що свідчить ТТА0 HR 0,51 (95% CrI 0,22-1,32) та ТТА0 HR 0,73 (95% CrI 0,26-2,09), відповідно. Ризик першого нападу після 70-го дня при застосуванні ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижня був нижчим на 83% порівняно з внутрішньовенним С1-ІНН (ТТА70 HR 0,17, 95% CrI 0,05-0,57), а при застосуванні ланаделумабу 300 мг кожні 4 тижні ризик знизився на 49% порівняно з внутрішньовенним С1-ІНН (без достовірної різниці, ТТА70 HR 0,51, 95% CrI 0,18-1,49).

За результатами частотного підходу методом Бухера, заснованого на ІРД, порівняння ARR САН продемонструвало, що частота нападів САН була статистично значуще знижена на 73% та 46% у пацієнтів, які отримували ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні та 4 тижні відповідно, порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. При оцінці ТТА0 за методом Бухера ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні не знижував ризик першого нападу порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН, про що свідчать 95% CI (ТТА0 HR 0,73, 95% CI 0,29-1,84 та ТТА0 HR 1,05, 95% CI 0,43-2,52,

відповідно). При оцінці ТТА70 за методом Бухера, ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні достовірно знижував ризик першого нападу після 70-го дня на 81% (ТТА70 HR 0,19, 95% СІ 0,06-0,62); ризик першого нападу після 70-го дня при застосуванні ланаделумабу 300 мг кожні 4 тижні знижувався на 38% (без достовірної різниці (ТТА70 HR 0,62, 95% СІ 0,23-1,64).

Також заявником у досє надано результати двох аналізів чутливості (таблиця 2), що представлені у публікації *Mendivil J. et al., 2021*:

- аналіз чутливості 1 враховував усі напади САН, зареєстровані в дослідженні HELP, незалежно від того, чи були вони підтверджені дослідником;
- аналіз чутливості 2 включав базові коваріати віку, статі та ваги як фактори в регресійній моделі.

Таблиця 2. Результати аналізів чутливості непрямого порівняння за методом Бухера застосування ланаделумабу в різних режимах порівняно з С1-ІНН (*Mendivil J. et al., 2021*)

Кінцева точка	Ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні vs С1-ІНН	Ланаделумаб 300 мг кожні 4 тижні vs С1-ІНН
	Аналіз чутливості 1	
ARR (95% CrI)	0,27 (0,15-0,49)	0,55 (0,35-0,85)
Аналіз чутливості 2		
ARR (95% CrI)	0,27 (0,15-0,51)	0,53 (0,34-0,84)
ТТА0, HR (95% CrI)	0,72 (0,27-1,87)	1,00 (0,40-2,47)
ТТА70, HR (95% CrI)	0,15 (0,04-0,53)	0,56 (0,213-1,53)

Отже, заявник зазначає, що з урахуванням усіх зареєстрованих нападів САН в аналізі ARR САН (аналіз чутливості 1), а також з урахуванням базових коваріат віку, статі та ваги як факторів у регресійних моделях (аналіз чутливості 2), порівняння ланаделумабу (обидва режими дозування) та внутрішньовенного С1-ІНН за методом Бухера були майже ідентичними до первинного аналізу за методом Байєса (таблиця 1).

Заявником було проведено оцінку методологічної якості досліджень, включених до непрямого порівняння, результати якого представлені у публікації *Mendivil et al., 2021*. Оцінку методологічної якості було проведено за допомогою листа оцінки SIGN для контрольованих випробувань та встановлено, що клінічне дослідження HELP (*Banerji A. et al., 2018*) має прийнятну методологічну якість та низький ризик упередженості, а методологічна якість клінічного дослідження CHANGE (*Zuraw et al., 2010*) визначена заявником на межі прийнятної/низької через відсутність інформації щодо методу рандомізації, приховування розподілу,

а також кросоверного дизайну. Втім, заявник звертає увагу на те, що САН відноситься до орфанних захворювань, що має вплив на розробку дизайну таких досліджень, та зазначає, що на даний час наявна саме така доказова база на лікарський засіб С1-ІНН (ТН СІНРАЙЗ).

Отже, за висновками заявника результати даного непрямого порівняння (*Mendivil et al., 2021*) з використанням як байєсівського, так і частотного підходів (метод Бухера) були узгодженими між собою щодо достовірного зниження частоти нападів САН при застосуванні ланаделумабу 300 мг як кожні 2 тижні, так і кожні 4 тижні порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. Застосування ланаделумабу в дозі 300 мг кожні 2 тижні також асоціюється зі статистично достовірним зниженням ризику першого нападу після 70-го дня порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. Застосування ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні мало тенденцію до кращого зниження ризику першого нападу після 0 дня, як і застосування ланаделумабу кожні 4 тижні для зниження ризику першого нападу після 70 дня, проте без статистично достовірної різниці. Результати аналізу чутливості, що враховує вік, стать і вагу, чисельно і якісно узгоджувалися з результатами первинного аналізу.

У досьє зазначено, що оскільки САН – це рідкісне захворювання, кількість пацієнтів, що взяли участь у клінічних дослідженнях HELP і CHANGE була незначною, що обмежувало статистичну потужність частотного аналізу. Втім, підхід з використанням методу Бухера був застосований для перевірки надійності байєсівського підходу. Використання індивідуальних даних пацієнтів дало можливість провести додатковий, більш ретельний і потенційно більш доречний аналіз порівняно з тим, який можна було б провести з агрегованими даними.

Враховуючи, що у публікації *Mendivil et al., 2021* непряме порівняння двома підходами проведено через спільний компаратор (плацебо), заявник представляє дослідження РАТСН (англ. RATCH study), що описане у публікації *Magerl M. et al., 2023*, як додаткове джерело, за даними якого розроблено **додатковий сценарій у фармакоеконімічній моделі**.

Дослідження РАТСН (*Magerl et al., 2023*) це порівняльна оцінка з поправкою на спотворюючий фактор (англ. confounder-adjusted comparative assessment) ефективності та безпеки ланаделумабу порівняно з внутрішньовенним С1-ІНН для довготривалої профілактики САН у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів. Відповідними спотворюючими змінними (англ. confounding variables), які можна було скоригувати, були вік, стать, етнічна приналежність, психічні супутні захворювання, хронічні захворювання, вихідна частота нападів і попереднє лікування для довготривалої профілактики.

Критеріями включення даних пацієнтів у дослідження РАТСН були вік щонайменше 12 років та діагноз САН типу I або II. Вагітні або годуючі пацієнтки та пацієнти з наркотичною залежністю були виключені. Відсутність даних про

початкову частоту нападів САН, а також наявність антитіл проти С1-ІНН також призвели до виключення пацієнтів з аналізу.

Дослідження РАТСН охоплювало дещо більшу кількість пацієнтів, ніж непряме порівняння, що представлено у публікації *Mendivil et al., 2021*, та включало дані пацієнтів з наступних досліджень:

- група ланаделумабу – клінічне дослідження HELP (*Banerji et al., 2018*) та відкрите розширене дослідження HELP OLE (*Banerji et al., 2022¹⁹*);

- група внутрішньовенного С1-ІНН – частині В клінічного дослідження CHANGE (*Zuraw et al., 2010*) та відкрите, одноступеневе, багатоцентрове дослідження CHANGE 3 (*Zuraw et al., 2012²⁰*).

Запланованими кінцевими точками ефективності були: підтверджені дослідниками напади САН; напади САН, що потребують невідкладного лікування; напади САН гортані (ларингеальні); кількість пацієнтів без нападів; щомісячні частоти нападів САН, що зменшуються щонайменше на 50% і 90% від вихідного рівня. Проте скоригований аналіз був можливий лише для підтверджених дослідником нападів САН, нападів САН, що потребують невідкладного лікування, і нападів САН гортані. Усі кінцеві точки були проаналізовані на 182 день відповідно до періоду оцінки включеного дослідження HELP (*Banerji A. et al., 2018*).

Загалом в дослідження РАТСН було включено 231 пацієнт:

- 111 пацієнтів, які отримували 300 мг ланаделумабу кожні 2 тижні протягом 182 днів (з них 27 пацієнтів з дослідження HELP і 84 нових пацієнтів з дослідження HELP OLE, які не переходили з дослідження HELP);

- 120 пацієнтів з дослідження CHANGE 3, яким вводили 1000 одиниць С1-ІНН внутрішньовенно кожні 3–7 днів.

Тривалість лікування в середньому становила 170 днів ((SD) стандартне відхилення: 3,4) для пацієнтів, що отримували ланаделумаб та 159 днів (SD: 4,2) для пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно.

Заявником зазначено, що групи лікування мали відмінності за базовими характеристиками пацієнтів. Частка дорослих (91,7% проти 86,5%) та жінок (75,8% проти 62,2%) була значно вищою для пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно, активність САН (вихідна частота нападів) у групі С1-ІНН була значно вищою порівняно з пацієнтами, які отримували ланаделумаб (2-3 напади: 25,8% проти 13,5%, $p=0,021$; більше 3 нападів: 58,3% проти 35,1%, $p=0,001$), супутні психічні захворювання (38,3% проти 29,7%) та хронічні захворювання (86,7% проти 77,5%) були більш поширеними у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно. Значно більше пацієнтів, які отримували ланаделумаб, отримували попередню довготривалу профілактику, ніж пацієнти, які отримували внутрішньовенний С1-ІНН (90,1% проти 31,7%).

¹⁹ Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. *Allergy*. 2022; 77(3): 979-990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292251/>

²⁰ Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*. 2012; 125(9): 938.e1-938.e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800873/>

Після поправки на спотворюючий фактор за результатами дослідження РАТСН було встановлено, що **щомісячна частота нападів САН** у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, була майже вдвічі меншою, ніж у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR 0,486; 95% СІ 0,253-0,932, $p < 0,030$). **Щомісячна частота ларингеальних нападів** була в п'ять разів нижчою у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, ніж у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR: 0,2; 95% СІ 0,044-0,915, $p < 0,038$), а **щомісячна частота нападів САН, які потребували невідкладного лікування препаратами на вимогу**, у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, становила приблизно третину від частоти нападів у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR: 0,366; 95% СІ 0,185-0,727, $p < 0,004$).

Отже, заявником зазначено, що результати дослідження РАТСН доповнюють результати попереднього непрямого порівняння (*Mendivil et al., 2021*); обидва порівняння продемонстрували значне зниження щомісячної частоти нападів САН. Проте, дослідження РАТСН має певні обмеження:

- усі кінцеві точки були проаналізовані на 182 день відповідно до періоду оцінки включеного дослідження ланаделумабу HELP;

- оскільки в нерандомізованих дослідженнях не гарантується необхідна структурна рівність між групами лікування, необхідно враховувати групові відмінності в можливих конфаундерах, тобто факторах, які пов'язані як з лікуванням, так і з результатами, і, таким чином, можуть змінювати ефект лікування, при оцінці ефекту; включені пацієнти до дослідження РАТСН за своїми початковими характеристиками не були добре збалансованими;

- незважаючи на те, що конфаундери були валідовані клінічними експертами, було недостатньо інформації про початкову активність С1-ІНН та попередню рутинну профілактику (відповідь на попередню рутинну профілактику, тип та обсяг попередньої планової профілактики), відповідно неврахування даної інформації могло вплинути на результати;

- критерії включення щодо попередніх нападів САН відрізнялись в дослідженні HELP OLE та дослідженні CHANGE 3;

- дослідження РАТСН не проводилось як скориговане непряме порівняння зі спільним компаратором.

Таким чином, у фармакоеконічному аналізі для базового сценарію включені показники ефективності (щодо частоти нападів САН), отримані за допомогою байєсівського підходу (*Mendivil et al., 2021*), для додаткового сценарію – дані дослідження РАТСН (*Magerl et al., 2023*).

Враховуючи, що жодне з представлених непрямих порівнянь не охоплювало застосування ланаделумабу більше 182 днів (26 тижнів), як додаткове джерело довготривалої ефективності ланаделумабу у досє представлено результати дослідження **HELP OLE** (*Banerji et al., 2022²¹*), тривалість якого **132 тижні**.

²¹ Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. *Allergy*. 2022; 77(3): 979-990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292251/>

Дослідження HELP OLE загалом включало **212 пацієнтів із САН**: 109 з яких завершили дослідження HELP, а 103 були включені в дослідження за результатами скринінгу, як нові пацієнти.

Усі пацієнти отримали першу дозу ланаделумабу 300 мг на початку дослідження (день 0). В подальшому пацієнти, що перейшли з дослідження HELP, не отримували більше лікування до першого нападу САН (періоду “доза та очікування”), після чого вони отримували другу дозу ланаделумабу 300 мг, а потім по 300 мг з інтервалом у 2 тижні. Пацієнти, що були включені у дослідження як нові, отримували ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні після прийому першої дози.

Первинною метою дослідження HELP OLE була оцінка довгострокової безпеки повторних доз ланаделумабу. Вторинні цілі включали оцінку довгострокової ефективності у запобіганні нападам та характеристику частоти дозування (на основі тривалості часу між першою відкритою дозою для пацієнтів, що перейшли з дослідження HELP, та їх першим нападом САН). Ефективність у дослідженні HELP OLE оцінювали шляхом аналізу кількості підтверджених дослідником нападів САН протягом періоду лікування, вираженої як місячна частота нападів САН (місяць визначався як 28 днів).

Середня початкова частота нападів становила 3,1 нападу/4 тижні. Більшість пацієнтів (59,4%) раніше отримували довгострокову профілактику (50,0% лише С1-INH; 6,1% лише пероральну терапією; 3,3% - С1-INH та пероральну терапією).

За результатами даного дослідження загалом протягом періоду лікування (132 тижні) стався 1181 напад САН. Ступінь тяжкості нападу САН був помірним у 34,0% пацієнтів і важким у 20,1%; напади найчастіше були абдомінальні.

Лікування ланаделумабом **знизило середню частоту нападів САН на 87,4% загалом порівняно з вихідним рівнем**. Помітне зниження також спостерігалось в частоті нападів, що вимагали невідкладної терапії (93,4%), помірних або тяжких нападів (84,3%) і нападів з високим ризиком ускладнень (96,5%).

Після введення першої дози ланаделумабу у більшості пацієнтів не було нападів протягом **≥6 місяців (81,8%) та ≥12 місяців (68,9%)**. Загалом, 37,3% пацієнтів не мали нападів протягом усього періоду дослідження. **Середня максимальна тривалість періоду без нападів становила 19,4 місяця (543,1 дня)**.

Якість життя, оцінена за загальною шкалою АЕ-QoL та доменами, помітно покращилася з 0-го дня і до кінця дослідження. Як у пацієнтів, що перейшли з дослідження HELP, так і в нових пацієнтів було досягнуто мінімальної клінічно значущої різниці для загальної оцінки якості життя: середня зміна загальної оцінки порівняно з вихідним рівнем становила -10,2 (SD 17,9) та -19,5 (SD 21,3) пацієнтів, що перейшли з дослідження HELP і нових пацієнтів відповідно.

Заявником було зауважено, що за даними непрямого порівняння, що представлене у публікації *Mendivil et al., 2021* частота нападів у групі ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні була **знижена на 87% порівняно з плацебо**

протягом 26-тижневого періоду (за байєсівським та частотним підходами). Результати дослідження HELP OLE продемонстрували, що застосування ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні протягом 132 тижнів **знизило середню частоту нападів на 87,4% порівняно з вихідним рівнем, що свідчить про довготривалу та стійку ефективність ланаделумабу у запобіганні нападів САН.**

Щодо інших кінцевих результатів, що були включені до схеми PICO, а саме смертність через напади САН та тривалість нападів, заявником було зазначено наступне.

Оскільки в обох дослідженнях, як HELP (*Banerji A. et al., 2018*), так і CHANGE (*Zuraw et al., 2010*), не було виявлено випадків смерті через напади САН у досліджуваних групах лікування, даний результат не об'єднувався у метааналізі, що використовується у базовому сценарії (*Mendivil et al., 2021*). За результатом аналізу подовжених досліджень (HELP OLE та CHANGE 3) ситуація була аналогічною – про випадки смерті через напади САН у досліджуваних групах лікування не повідомлялось.

Результати щодо тривалості нападів наявні у дослідженні HELP (*Banerji A. et al., 2018*) та CHANGE (*Zuraw et al., 2010*). За даними дослідження HELP тривалість нападу у групі ланаделумабу 300 мг кожні 4 тижні складала 26 год (1,08 дні), у групі ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні складала 26,6 год (1,18 дні), у групі плацебо – 33,5 год (1,40 дні). За даними дослідження CHANGE тривалість нападу у групі інгібітора С1-естерази при профілактиці складала 2.1 ± 1.13 дні проти 3.4 ± 1.39 днів у групі плацебо.

Отже, **відповідно до результатів проведеного аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником зроблено висновки, що застосування підшкірного ланаделумабу по 300 мг кожні 2 тижні (з можливістю зниження дози до 300 мг кожні 4 тижні) у пацієнтів (діти від 12 років та дорослі) із САН, які потребували рутинної (довготривалої) профілактики нападів у порівнянні з внутрішньовенним С1-ІНН по 1000 одиниць 2 рази на тиждень знижувало частоту нападів САН від 73% (ARR=0,27; 300 мг кожні 2 тижні) до 46% (ARR=0,54; 300 мг кожні 4 тижні) згідно з результатами непрямого порівняння через спільний компаратор за методом Байєса, що представлені у публікації *Mendivil et al., 2021*. Подібні результати були продемонстровані й за результатами непрямого порівняння у дослідженні PATCH (*Magerl et al., 2023*) у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів з поправкою на спотворюючий фактор: щомісячна частота нападів САН у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, була майже вдвічі меншою, ніж у пацієнтів, які отримували внутрішньовенний С1-ІНН (RR=0,486; 95% CI 0,253-0,932, $p < 0,030$).**

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу ланаделумаб, що представлена в досьє.

Аналіз профілю безпеки ланаделумабу порівняно із внутрішньовенним С1-ІНН представлено заявником за даними дослідження PATCH (*Magerl et al., 2023*).

Кінцеві точки безпеки в дослідженні RATCH не були скориговані на конфаундери, оскільки вони були визначені тільки для кінцевих точок ефективності.

Найпоширенішою ПР був біль у місці ін'єкції після введення ланаделумабу (n=53, 47,7%), тоді як при застосуванні внутрішньовенно С1-ІНН такої ПР не було зареєстровано.

Вцілому кількість ПР була більшою серед пацієнтів, які отримували ланаделумаб порівняно із застосуванням внутрішньовенного С1-ІНН (93,7% порівняно з 69,2%, $p < 0,0001$), але й частка легких або помірних ПР також була вищою (92,8% проти 65,8%, відповідно). Всі серйозні ПР не були пов'язані із захворюванням. Загалом, частота виникнення серйозних ПР була меншою серед пацієнтів, які отримували ланаделумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (2,7% порівняно з 11,7%).

Також у групі ланаделумабу частіше ніж у групі внутрішньовенного С1-ІНН, отриманого з плазми крові, виникали вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів (24,3% проти 1,7% відповідно, $p < 0,0001$).

Припинення лікування через ПР виникали лише у пацієнтів, які отримували ланаделумаб. У дослідженні HELP один пацієнт припинив участь у дослідженні через серйозну ПР (ларингеальний напад) і чотири пацієнти вийшли з розширеного дослідження HELP OLE через ПР, зокрема через клінічно значущі зміни лабораторних показників або виникнення гіперчутливості.

Заявником зазначено, що аналіз ПР, які не були пов'язані із захворюванням, тобто без врахування нападів САН, вважається менш упередженим через відмінності в документації щодо ПР у включених дослідженнях (напади САН були зафіксовані як ПР в дослідженнях HELP, проте не були задокументовані як ПР в дослідженні CHANGE). Аналіз ПР без врахування подій, пов'язаних із захворюванням представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. ПР без врахування подій, пов'язаних із захворюванням, за класами систем органів згідно з дослідженням RATCH (Magerl et al., 2023)

Клас системи органів	Переважаючий термін	Ланаделумаб (n = 111)	С1-ІНН (n = 120)
Побічні реакції†			
Будь-які	Будь-який	101 (91%)	83 (69,2%)
Шлунково-кишкові розлади	Будь-який	30 (27,0%)	34 (28,3%)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Будь-який	65 (58,6%)	21 (17,5%)
	Біль у місці ін'єкції	53 (47,7%)	-
Інфекції та інвазії	Будь-який	67 (60,4%)	55 (45,8%)
	Інфекція верхніх	15 (13,5%)	15 (12,5%)

	дихальних шляхів		
	Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	27 (24,3%)	2 (1,7%)
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	Будь-який	19 (17,1%)	13 (10,8%)
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Будь-який	23 (20,7%)	16 (13,3%)
Розлади нервової системи	Будь-який	31 (27,9%)	24 (20,0%)
	Головний біль	24 (21,6%)	15 (12,5%)
Розлади шкіри та підшкірної тканини	Будь-який	16 (14,4%)	24 (20,0%)
Тяжкі ПР‡			
Будь-який	Будь-який	13 (11,7%)	27 (22,5%)
Серйозні ПР‡§			
Будь-який	Будь-який	3 (2,7%)	14 (11,7%)

†події враховуються, якщо вони спостерігалися у $\geq 10\%$ усіх пацієнтів або у ≥ 10 пацієнтів і $\geq 1\%$ у кожній групі;

‡події враховуються, якщо вони спостерігалися у $\geq 5\%$ усіх пацієнтів або у ≥ 10 пацієнтів і $\geq 1\%$ у кожній групі;

§всі серйозні ПР виявились непов'язаними із захворюванням.

Додатково заявником було проаналізовано профіль безпеки ланаделумабу згідно з дослідженням **HELP OLE (Banerji et al., 2022)**, основною метою якого було оцінити довгострокову безпеку повторного підшкірного введення ланаделумабу пацієнтам із САН.

За результатами дослідження HELP OLE, де 81,6% пацієнтів завершили дослідження ≥ 30 місяців, нових сигналів безпеки, пов'язаних з лікуванням ланаделумабом, виявлено не було. Реакції у місці ін'єкції були найбільш часто зареєстрованими ПР, що виникали під час лікування (англ. treatment-emergent adverse events), більшість з яких були легкого ступеня тяжкості, зникали протягом дня та не призводили до припинення дослідження. Іншими найчастішими ПР були вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (42,0%), інфекція верхніх дихальних шляхів (25,9%) та головний біль (24,5%), що узгоджується з результатами аналізу безпеки у дослідженні PATCH. Крім того, загальна частота ПР, що становлять особливий інтерес (англ. adverse event of special interest), визначених як реакції гіперкоагуляції та кровотечі, була

низькою. Поява антитіл до ланаделумабу (anti-drug antibodies) та нейтралізуючих антитіл не вплинула на ефективність або безпеку ланаделумабу.

Заявником також було проаналізовано Періодичні звіти з оцінки співвідношення користь/ризик (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER) для заявленого лікарського засобу та компаратору, **інформація в яких є конфіденційною.**

Отже, за висновками заявника профіль безпеки ланаделумабу є прийнятним, а оцінка співвідношення користь/ризик залишається незмінною, це доведено проаналізованими джерелами (PATCH study, HELP OLE та PBRER). Найпоширенішим ПР був біль у місці ін'єкції після введення ланаделумабу (47,7%). У групі ланаделумабу частіше виникали вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів, ніж у групі внутрішньовенного С1-ИНН (24,3% проти 1,7% відповідно, $p < 0,0001$). Втім, при застосуванні внутрішньовенного С1-ИНН виявлено такий важливий ідентифікований ризик як [REDACTED]. До фармакоеконімічної моделі заявником було включено такі ПР, як вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів та [REDACTED].

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності підшкірного введення ланаделумабу порівняно із внутрішньовенним С1-ИНН та зазначає наступне.

Результати аналізу порівняльної клінічної ефективності представлені заявником за даними:

- непрямого порівняння через спільний компаратор (за байєсівським методом та методом Бухера, результати яких представлені у публікації Mendivil J. et al., 2021);

- як додатковий аналіз дослідження PATCH – непрямого порівняння з поправкою на спотворюючий фактор у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів (публікація Magerl et al., 2023).

В результаті верифікаційного аналізу уповноваженим органом не було знайдено прямих порівняльних досліджень ланаделумабу та внутрішньовенного С1-ИНН та підтверджено інформацію заявника про те, що на даний час немає прямих клінічних досліджень, які порівнюють підшкірний ланаделумаб та внутрішньовенний С1-ИНН.

Не дивлячись на те, що непряме порівняння PATCH з поправкою на спотворюючий фактор у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів (публікація Magerl et al., 2023) включало дані більшої кількості пацієнтів з відкритих досліджень з довшим періодом спостереження (відкрите розширене дослідження ланаделумабу HELP OLE з середнім періодом лікування 30 місяців та відкрите, одногрупове дослідження С1-ИНН CHANGE 3 з періодом лікування 2,6 роки), усі кінцеві результати були проаналізовані на 182 день (26 тижнів) відповідно до періоду оцінки включеного дослідження ланаделумабу HELP. Тобто період оцінки результату не відрізняється від періоду оцінки

непрямого порівняння через спільний компаратор, що представлений у публікації Mendivil J. et al., 2021.

Враховуючи вищезазначене та рекомендації Настанови щодо представлення непрямого порівняння через спільний компаратор у разі відсутності прямих порівняльних досліджень, уповноважений орган приймає такий підхід заявника до представлення результатів порівняльної клінічної ефективності за даними непрямого порівняння через спільний компаратор (публікація Mendivil J. et al., 2021) як основний аналіз та розглядає результати дослідження РАТСН як додаткові доказові дані.

Уповноваженим органом було проаналізовано непряме порівняння ланаделумабу у двох режимах застосування (300 мг раз на 2 тижні та раз на 4 тижні) та внутрішньовенного С1-ІНН через спільний компаратор плацебо, що представлено у публікації Mendivil J. et al., 2021 та встановлено наступне.

Як зазначено у висновку вище, дане непряме порівняння базувались на даних 26-тижневого плацебо-контрольованого дослідження HELP (Banerji A. et al., 2018) та частині В 12-тижневого плацебо-контрольованого перехресного дослідження CHANGE (Zuraw et al., 2010). Критеріями включення до дослідження HELP були пацієнти віком від 12 років з підтвердженим діагнозом САН I та II типу, а до дослідження CHANGE – пацієнти віком від 6 років з підтвердженим діагнозом САН, включаючи низький рівень С4, нормальний рівень С1q, низьким антигенним і функціональним рівнем С1- ІНН або мутацією білка С1-ІНН (що відповідає САН I та II типу). Відповідно до базових характеристик пацієнтів дослідження HELP середній вік становив 40,1 (SD 16,8) у групі ланаделумабу кожні 2 тижні, 40,3 (SD 13,3) у групі ланаделумабу кожні 4 тижні, а в дослідженні CHANGE середній вік пацієнтів становив 38,1 (SD 17,2). Варто звернути увагу, що відповідно до результатів аналізу чутливості відмінності за віком, статтю та вагою пацієнтів не вплинули на результати порівняльної клінічної ланаделумабу та С1-ІНН.

Непряме порівняння, що представлено у публікації Mendivil J. et al., 2021, було проведено за двома статистичними підходами: байєсівським методом, заснованого на агрегованих результатах дослідження, та за методом Бухера, заснованого на індивідуальних даних пацієнтів.

Класичний байєсівський підхід вважається стандартом статистичної оцінки при непрямих порівняннях, точність якого зменшується пропорційно зменшенню об'ємів вибірок. Враховуючи обмежену кількість пацієнтів у включених дослідженнях, автори також провели паралельний аналіз за методом Бухера. Отримані результати за двома підходами виявилися співставними за оцінкою частоти нападів САН. Єдина відмінність полягає у незначному зменшенні довірчих інтервалів на 0,01–0,02 у випадку методу Бухера, що не є суттєвим.

Співставність результатів підтверджує коректність основного аналізу, проведеного за байєсівським підходом. Тому уповноважений орган вважає використання заявником у фармакоеконічному аналізі для базового сценарію

результатів, отриманих за байєсівським підходом щодо частоти нападів САН, обґрунтованим – навіть з урахуванням обмеженої кількості пацієнтів, оскільки вони підтверджені альтернативним методом.

За результатами аналізу дослідження HELP уповноваженим органом було встановлено, що загалом 54,8% пацієнтів у групах ланаделумабу попередньо отримували довготривалу профілактику за три місяці до скринінгу та включення у дослідження. Детальна інформація щодо кількості пацієнтів у групах ланаделумабу 300 мг кожні 4 та кожні 2 тижні, що отримували попередньо довготривалу профілактику наведена у таблиці 4 нижче.

Таблиця 4. Попереднє застосування довготривалої профілактики в групах ланаделумабу 300 мг кожні 4 та кожні 2 тижні у дослідженні HELP

Довготривала профілактика	Ланаделумаб кожні 4 тижні, (n=29)	Ланаделумаб кожні 2 тижні, (n=27)
С1-INH ^d	18 (62,1%)	11 (40,7%)
Пероральна терапія ^e	1 (3,4%)	0
Комбінована терапія ^f	1 (3,4%)	3 (11,1%)
Не застосовували	9 (31%)	13 (48,1%)

^dВключає пацієнтів, які використовували лише С1-INH.

^eВключає пацієнтів, які використовували лише пероральну терапію, що включає андрогени та антифібринолітики.

^fПацієнти, які використовували як інгібітор С1, так і пероральну терапію для довготривалої профілактики.

У дослідженні HELP (Banerji A. et al., 2018) були проведені попередньо сплановані аналізи підгруп пацієнтів за базовими характеристиками, зокрема і в залежності від застосування довготривалої профілактики до початку дослідження. Результати представлено у таблиці 5.

Таблиця 5. Попереднє застосування довготривалої профілактики в групах ланаделумабу 300 мг кожні 4 та кожні 2 тижні у дослідженні HELP

Підгрупа/результат	Ланаделумаб кожні 4 тижні, (n=29)	Ланаделумаб кожні 2 тижні, (n=27)
Попередня довготривала профілактика, n	20	14
Кількість нападів на місяць, середнє (95% CI)	0,59 (0,38 - 0,92)	0,31 (0,16 - 0,62)
Без попередньої довготривалої профілактики, n	9	13

Кількість нападів на місяць, середнє (95% CI)	0,39 (0,18 - 0,87)	0,20 (0,07 - 0,60)
---	--------------------	--------------------

За результатами аналізу підгруп було встановлено, що місячна частота нападів в групах ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні була дещо нижчою у пацієнтів, які попередньо не отримували довготривалої профілактики. Проте суттєвої різниці в результатах в залежності від того чи отримували пацієнти рутинну профілактику до включення в дослідження чи ні не було, що може бути пов'язано з період вимивання до включення у дослідження (англ. Long-Term Prophylactic Therapy Washout), що складав ≥ 2 тижні, про що також зазначає заявник. Отже, на думку уповноваженого органу, попереднє застосування рутинної профілактики пацієнтами, що отримували ланаделумаб в дослідженні HELP не могло вплинути на результати непрямого порівняння з СІ-ІНН, що представлені у публікації Mendivil J. et al., 2021.

У непрямому порівнянні, що представлено у публікації Mendivil J. et al., 2021, результати представлені для ланаделумабу у двох режимах застосування (300 мг раз на 2 тижні та раз на 4 тижні). Результати порівняння ланаделумабу 300 мг раз на 4 тижні та СІ-ІНН демонструють меншу клінічну перевагу ланаделумабу ніж в режимі 300 мг раз на 2 тижні. Однак, варто звернути увагу, що відповідно до інструкції для медичного застосування та міжнародних клінічних настанов рекомендовано починати рутинну профілактику ланаделумабо з 300 мг кожні 2 тижні, з можливістю переходу на 4-тижневий інтервал у разі досягнення стабільного контролю захворювання. Оскільки відповідно до дослідження HELP пацієнти в групі ланаделумабу 300 мг кожні 4 тижні відразу після рандомізації отримували лікування в такому режимі, тому і ефективність на думку уповноваженого органу може бути дещо нижчою.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості непрямого порівняння, що представлено у публікації Mendivil J. et al., 2021, та встановлено, що методологічна якість є високою. Всі аспекти методології непрямого порівняння як за методом Байєса, так і за методом Бухера добре описані та конкретизовані. Аналіз результатів детально представлено у публікації зі статистичною оцінкою, що є відповідною до зазначених вище методів непрямого порівняння. Також авторами було проведено два аналізи чутливості, що підтвердили надійність та стабільність результатів незалежно від документування нападів САН (аналіз чутливості 1) та відмінностей за віком, статтю та вагою пацієнтів (аналіз чутливості 2). Уповноваженим органом в рамках верифікаційного аналізу також було проведено оцінку методологічної якості досліджень, що були включені до непрямого порівняння Mendivil J. et al., 2021. Встановлено, що дослідження ланаделумабу HELP (Banerji A. et al., 2018) має високу методологічну якість, а дослідження СІ-ІНН CHANGE (Zuraw et al., 2010) має помірну методологічну якість.

Отже, за результатами непрямого порівняння, що представлено у публікації Mendivil J. et al., 2021 (див. таблицю 1 висновку), за методом Байєса встановлено клінічну перевагу ланаделумабу в дозуванні 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні порівняно із внутрішньовенним СІ-ІНН зі статистично значущою різницею за оцінкою частота нападів САН, що знизилась на 73% та 46% відповідно. Також ризик першого нападу після 70-го дня від початку лікування знизився при застосуванні ланаделумабу порівняно з внутрішньовенним СІ-ІНН на 83% в режимі 300 мг кожні 2 тижня зі статистично значущою різницею та на 49% в режимі 300 мг кожні 4 тижні без статистично значущої різниці. Результати за оцінкою ризику першого нападу після 0-дня продемонстрували порівняльну ефективність ланаделумабу в обох режимах та внутрішньовенного СІ-ІНН, що пов'язано з тим, що рівноважна концентрація ланаделумабу в плазмі крові досягається приблизно на 70 день після початку лікування. Результати непрямого порівняння за методом Бухера є співставними, що підтверджує коректність основного аналізу, проведеного за байєсівським підходом.

Як додаткове джерело довготривалої ефективності ланаделумабу заявником було проаналізовано відкрите розширене дослідження HELP OLE (Banerji et al., 2022²²), що тривало 132 тижні та включало 212 пацієнтів із САН (109 – завершили дослідження HELP та 103 включені за результатами скринінгу, як нові пацієнти). За результатами даного дослідження було встановлено, що застосування ланаделумабу знизило середню частоту нападів САН на 87,4% порівняно з вихідним рівнем. Після введення першої дози ланаделумабу 81,8% та 68,9% пацієнтів не мали нападів САН протягом ≥ 6 та ≥ 12 місяців відповідно; 37,3% пацієнтів не мали нападів протягом усього періоду дослідження, а середня максимальна тривалість періоду без нападів становила 19,4 місяця. Дані результати свідчать про стійку довготривалу клінічну ефективність ланаделумабу.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу ланаделумабу та СІ-ІНН у досьє представлена за даними дослідження РАТСН (Magerl et al., 2023). Оскільки ПР не оцінювались при непрямому порівнянні через спільний компаратор (Mendivil et al., 2021), а дослідження РАТСН включало більшу вибірку пацієнтів, уповноважений орган вважає прийнятним аналіз профілю безпеки за результатами даного непрямого порівняння.

За результатами аналізу встановлено, що кількість ПР була більшою при застосуванні ланаделумабу порівняно із застосуванням внутрішньовенного СІ-ІНН (93,7% vs 69,2%, $p < 0,0001$), проте і частка легких або помірних ПР також була більшою в групі ланаделумабу (92,8% vs 65,8%, відповідно). Найпоширенішою ПР був біль у місці ін'єкції після введення ланаделумабу ($n=53$, 47,7%), при застосуванні СІ-ІНН внутрішньовенно такої ПР не було зареєстровано. Враховуючи відмінності в документуванні в дослідженнях HELP

²² Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. Allergy. 2022; 77(3): 979-990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292251/>

та CHANGE нападів САН як ПР, уповноважений орган погоджується із заявником, що в даному випадку доцільно аналізувати ПР без врахування подій, пов'язаних із захворюванням (тобто без нападів САН). За результатами аналізу таких ПР також встановлено, що в групі ланаделумабу порівняно із С1-ІНН частіше спостерігались вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (24,3% vs 1,7%). Додатково в рамках аналізу профілю безпеки заявником було проаналізовано відкрите розширене дослідження HELP OLE, результати якого узгоджуються із результатами дослідження PATCH. За результатами аналізу Періодичних звітів з оцінки співвідношення користь/ризик заявленого лікарського засобу та компаратору було виявлено такий ризик як [REDACTED].

Ланаделумаб не включений до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)²³ та до 9 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дітей, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines for Children)²⁴.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ланаделумаб не включений до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971²⁵).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁶ наявний **Стандарт медичної допомоги “Спадковий ангіоневротичний набряк”**, затверджений наказом МОЗ від 26.01.2023 № 159 (далі – Стандарт медичної допомоги). Ланаделумаб не включено до даного Стандарту медичної допомоги, оскільки на момент його підготовки була відсутня реєстрація в Україні²⁷. Згідно зі Стандартом медичної допомоги лікування САН в залежності від перебігу захворювання складається з: лікування гострого стану, короткострокової (або допроцедурної) профілактики, довгострокової профілактики. Препаратом першої лінії для довгострокової профілактики є С1-ІНН, отриманий з плазми, що вводиться внутрішньовенно 2 рази на тиждень.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації, настанови щодо ведення пацієнтів із спадковим ангіоневротичним набряком.

1) Міжнародні рекомендації Всесвітньої алергологічної організації та Європейської академії алергології та клінічної імунології щодо лікування спадкового ангіоневротичного набряку — перегляд та оновлення 2021 року (The international WAO/EAACI (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology) guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update)²⁸.

Ключова мета довготривалої профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання (що означає відсутність нападів) і нормалізації

²³ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

²⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03>

²⁵ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁶ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43350-dn_159_26012023_dod.pdf

²⁸ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15214>

якості життя пацієнтів. Довгострокова профілактика полягає в регулярному застосуванні лікарських засобів, що зменшують тягар захворювання, запобігаючи розвитку епізодів САН. Довгострокова профілактика має підбиратись індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вимогу»). Оскільки всі ці фактори можуть з часом змінюватися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет доцільності довгострокової профілактики під час кожного огляду, мінімум раз на рік.

Всі пацієнти, які отримують довгострокову профілактику, також повинні отримувати препарати для лікування «на вимогу» (концентрат С1-ІНН, екаллантид або ікатибант), згідно з Рекомендацією 7 (рекомендовано лікувати напади С1-ІНН внутрішньовенно, екаллантидом або ікатибантом (96% згоди, рівень доказів А)).

Рекомендації щодо довготривалої профілактики САН:

1) Рекомендовано використовувати pdC1-ІНН (plasma-derived C1 inhibitor) як препарат першої лінії для довготривалої профілактики (Згода 87%, рівень доказів А).

2) Рекомендовано використовувати ланаделумаб як препарат першої лінії для довготривалої профілактики (Згода 89%, рівень доказів А). Рекомендована доза ланаделумабу зазвичай становить по 300 мг кожні 2 тижні, однак можна розглядати і 4-тижневий інтервал у випадку, коли стан пацієнта добре контролюється (наприклад, відсутні епізоди набряків).

3) Рекомендовано використовувати пероральний беротралстат як препарат першої лінії для довготривалої профілактики (Згода 81%, рівень доказів А). Беротралстат не зареєстрований в Україні.

Загалом рекомендації регламентують застосування будь-якого з трьох перелічених препаратів першої лінії (pdC1-ІНН, ланаделумаб або беротралстат) для тривалого профілактичного лікування пацієнтів із САН1/2. Якщо доступними є всі три препарати першої лінії, вибір має здійснюватися шляхом спільного прийняття рішень лікар–пацієнт. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати один із цих трьох варіантів лікування, як перевага одного над іншим.

2) Рекомендації Медичної консультативної ради Асоціації спадкового ангіоневротичного набряку США 2020 щодо лікування САН (US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema, 2020)²⁹.

Детальний план лікування САН включає такі компоненти:

1) Доступ до ефективних ліків на вимогу. Кожен пацієнт з діагнозом САН повинен мати постійний доступ до ефективного невідкладного лікування без винятку через непередбачуваний і небезпечний для життя характер нападів

²⁹ US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema (J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.046) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/>

САН.

2) Розгляд довгострокової профілактики для пацієнтів, які отримують користь від цієї стратегії лікування на додаток до лікування за потребою. Профілактичні варіанти слід обговорювати з кожним пацієнтом і враховувати численні індивідуальні фактори, важливі для прийняття такого рішення щодо лікування.

3) Плани використання за потреби короткострокової профілактики перед медичними процедурами або іншими подіями з високим ризиком спровокувати напади САН.

Основний підхід до фармакологічного лікування САН ґрунтується на 4 керівних принципах: доступність ефективної невідкладної терапії на вимогу для всіх пацієнтів; раннє лікування для запобігання прогресуванню нападу; лікування нападів незалежно від місця набряку; включення довгострокової профілактики на основі високо індивідуалізованого прийняття рішень, що відображає партнерство між лікарем і пацієнтом.

Довгострокова профілактика першої лінії включає внутрішньовенне введення рdC1-INH (Cinryze), підшкірне введення рdC1INH (Haegarda) та застосування моноклонального інгібітору калікреїну плазми (lanadelumab, Takhzyro).

Показано, що замісна внутрішньовенна терапія концентратом рdC1INH (Cinryze) є безпечною та ефективною для профілактичного лікування САН. Проте, повторне внутрішньовенне введення може призвести до втрати легкодоступного венозного доступу, якщо не вжити заходів для збереження вен. У деяких випадках для полегшення внутрішньовенного введення встановлювали постійні порти. Внутрішні порти становлять значний ризик тромбозу та інфекції. Зараз доступні безпечні та ефективні альтернативні методи підшкірної довготривалої профілактики, що усуває багато проблем, пов'язаних із венозним доступом у майбутньому.

Підшкірне введення C1-INH (Haegarda) нещодавно показала високу ефективність у запобіганні нападам ангіоневротичного набряку у пацієнтів із САН. Препарат Haegarda в Україні не зареєстровано.

Ланаделумаб (Takhzyro), повністю людський моноклональний інгібітор калікреїну плазми крові, виявився безпечним та ефективним для довготривалої профілактики при САН.

3) Міжнародні/канадські рекомендації щодо спадкового ангіоневротичного набряку, 2019 рік³⁰ та виправлення до цих рекомендацій щодо ланаделумабу 2020³¹ (The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline).

Рекомендації щодо довгострокової профілактики САН:

1) Довгострокова профілактика може бути доречною для деяких пацієнтів для зниження частоти, тривалості та тяжкості нападів (рівень доказів високий

³⁰ <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0376-8>

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204235/>

(96,67% згода), сила рекомендації сильна (96,67% згода). Важливо пам'ятати, що жоден профілактичний режим не був пов'язаний із повним усуненням ангіоневротичного набряку.

2) рdС1-ІNH є ефективною терапією для довгострокової профілактики у пацієнтів з САН I та II типу (рівень доказів: високий (100% згода), сила рекомендації: сильна (100% згода)). Контрольовані клінічні випробування продемонстрували, що як внутрішньовенне, так і підшкірне введення рdС1-ІNH зменшує кількість, тривалість і тяжкість нападів ангіоневротичного набряку.

3) Ланаделумаб є ефективною терапією для довгострокової профілактики у пацієнтів з САН I та II типу (рівень доказів: високий (95% згода), сила рекомендації: сильна (92,5% згода)).

4) Підшкірне введення С1-ІNH та ланаделумаб повинні використовуватись як перша лінія довгострокової профілактики (рівень доказів: консенсус (90% згода), сила рекомендації: сильна (97,37% згода)). Ланаделумаб і підшкірний С1-ІNH показані для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років.

5) Атенуйовані андрогени та антифібринолітики не повинні використовуватись як перша лінія профілактики у пацієнтів із САН I та II типу (рівень доказів: консенсус (89,47% згода), сила рекомендації: сильна (88,89% згода))

Оскільки жодна терапія для довгострокової профілактики повністю не усуває ризик нападів, усі пацієнти повинні мати доступ до щонайменше двох доз терапії на вимогу, а здатність пацієнта застосовувати таку терапію повинна регулярно оцінюватися.

Отже, за результати аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що ланаделумаб є одним із препаратів першої лінії для довготривалої (рутинної) профілактики САН I та II типу. Рекомендована доза становить 300 мг кожні 2 тижні, з можливістю переходу на 4-тижневий інтервал у разі досягнення стабільного контролю захворювання.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат ланаделумабу в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ланаделумабу. Метою фармакоеконічного аналізу було оцінити економічну доцільність застосування ланаделумабу порівняно з С1-ІNH для профілактики нападів САН у дорослих та дітей старше 12 років із САН I або II типу з повторними нападами, що потребують рутинної (довготривалої) профілактики таких нападів.

Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь”

зумовлений тим, що САН є хронічним захворюванням, яке характеризується тривалим перебігом та значним впливом на якість життя пацієнтів, відповідно, ланаделумаб сприяє підвищенню якості життя пацієнта за рахунок зниження кількості нападів САН, які вимагають терапії “на вимогу”, а також підшкірного застосування препарату з можливістю самостійного введення у домашніх умовах.

Фармакоеконічний аналіз методом “витрати-користь” проведено на основі глобальної моделі компанії. Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 28 днів та 59-річним часовим горизонтом (пожиттєвий часовий горизонт). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, проведено корекцію напівциклу.

Структура моделі фармакоеконічного аналізу передбачає два стани: “живі пацієнти з САН” та “смерть”. Живі пацієнти мають можливість перебувати у проміжку часу без нападів САН або у проміжку часу з нападом. Модель передбачає використання індивідуальних даних пацієнтів (англ. patient-level data, PLD) клінічного дослідження HELP та результатів непрямого порівняння за методом Байєса, представленого у публікації *Mendivil et al., 2021*. Середня кількість нападів, що зазнали пацієнти, була оцінена у кожному циклі моделі за допомогою коефіцієнтів моделі регресії Пуассона, проведеної на основі даних клінічного дослідження HELP із застосуванням статистичного програмного забезпечення. Напади САН, які виникають у пацієнтів групи профілактичного застосування ланаделумабу або С1-ІНН лікуються застосуванням С1-ІНН “на вимогу”. Пацієнти, які припинили застосування ланаделумабу, розпочинають профілактичне застосування С1-ІНН. Пацієнти, які припинили профілактичне застосування С1-ІНН, отримують тільки лікування “на вимогу”.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконічного аналізу ланаделумабу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ланаделумаб. Компаратор: С1-ІНН. Модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі та діти старше 12 років із САН I або II типу з повторними нападами ангіоневротичного набряку, що потребують рутинної (довготривалої) профілактики таких нападів. Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 59 років (пожиттєвий).

		<p>Початковий середній вік становить 41 рік відповідно до даних клінічного дослідження HELP.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: PLD з клінічного дослідження HELP, непряме порівняння за методом Байєса (<i>Mendivil et al., 2021</i>).</p> <p>Дані щодо безпеки: дослідження PATCH (<i>Magerl et al., 2023</i>), PBREER.</p> <p>Дані щодо корисності: <i>Nordenfeldt et al., 2014</i>³².</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 59-річного часового горизонту було отримано результат: 13,75 QALY для ланаделумабу та 13,27 QALY для С1-ИНН. Отже, порівняно з С1-ИНН рутинна профілактика повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років ланаделумабом забезпечує додаткові 0,48 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на досліджувані лікарські засоби; ● витрати на лікування нападів САН; ● витрати на моніторинг; ● витрати на лікування побічних реакцій. <p>Витрати на ланаделумаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за попередньо наповнений шприц, що містить 300 мг ланаделумабу. Отже, витрати на 28-денний період проведення рутинної профілактики одному пацієнту ланаделумабом за умови введення кожні два тижні становлять ██████ грн, за умови введення кожні чотири тижні – ██████ грн.</p> <p>Витрати на рутинну профілактику С1-ИНН розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель “Prozorro”, що становить 21 000,00 грн за упаковку, що містить два флакони з порошком для розчину для ін’єкцій по 500 МО³³. За умови застосування лікарського засобу 8 разів протягом 28-денного періоду витрати на проведення рутинної профілактики одному пацієнту становлять 168 000,00 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 59 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 59 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>

³² Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Mar-Apr;35(2):185-90. doi: 10.2500/aap.2014.35.3738. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24411585.

³³ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Інгібітор С1-естерази людини 1 МО)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 19.11.2021 №09/389-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-04-008402-b>

4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на +/-10%. Заявником встановлено, що показник ICER змінюється від -██████████ грн/QALY до +██████████ грн/QALY, тобто коливається від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY; найбільший вплив на ICER має ціна ланаделумабу, показник якості життя протягом часу без нападів САН, частота введення ланаделумабу.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p><i>Припущення:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Пацієнти, що застосовують ланаделумаб можуть завершити його застосування через виникнення побічних реакцій. Цей відсоток пацієнтів згідно з даними дослідження PATCH (<i>Magerl et al., 2023</i>) становить 4,5%. Хоч у дослідженні випадки припинення застосування С1-ІНН відсутні, втім згідно PBRER заявником було виявлено такі серйозні ідентифіковані побічні реакції як ██████████. Відповідно, заявником було зроблено припущення, що у групі С1-ІНН також будуть пацієнти, які можуть вибути з лікування через розвиток зазначених вище побічних реакцій. Тому у моделі зроблено припущення, що відсоток вибуття пацієнтів є однаковим для обох досліджуваних лікарських засобів та становить 4,5%. - У моделі відсотковий розподіл нападів за ступенем тяжкості відповідає даним PLD клінічного дослідження HELP з припущенням, що розподіл є однаковим, незалежно від рутинної профілактики. - На основі Стандартів медичної допомоги “САН”, даних інструкції для медичного застосування С1-ІНН та консультації з клінічним фахівцем з лікування САН у моделі застосовано припущення, що тяжкі та помірні напади САН будуть потребувати лікування, а легкі – ні, оскільки у разі легких нападів пацієнти не звертаються за медичною допомогою. Напади помірною ступеню потребують лише застосування С1-ІНН “на вимогу” вдома без звернення пацієнта до закладу охорони здоров’я. Тяжкі напади потребують застосування С1-ІНН “на вимогу” та проведення трахеостомії у відділенні інтенсивної терапії. У моделі враховано, що лікування потребували 85% помірних нападів та 100% тяжких. <p><i>Серед основних обмежень проведеного аналізу заявник виділив такі, які пов’язані із відсутністю даних на локальному рівні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - модель розроблено переважно на основі базових характеристик пацієнтів дослідження, результатів дослідження, що може відрізнятися при практичній реалізації лікарського засобу. Але, тим не менш, всі припущення у моделі було узгоджено із локальними спеціалістами; - у зв’язку з відсутністю локальних даних щодо якості життя пацієнтів, локальних даних щодо кількості пацієнтів, які будуть

		переходити на знижене дозування та локальних даних щодо розподілу нападів за ступенем тяжкості, у моделі було розроблено декілька сценаріїв. Ймовірно, у реальній практиці ці значення будуть мати певні відхилення.
--	--	--

Модель заявника передбачає можливість дослідити результати при застосуванні альтернативних джерел даних щодо:

- клінічної ефективності (дослідження РАТСН (Magerl et al., 2023));
- відсоткового розподілу нападів за ступенем тяжкості (Riedl et al., 2016³⁴);
- показників користі (Aygören-Pürsün et al., 2016³⁵).

Проте уповноважений орган погоджується із заявником щодо даних, використаних у базовому сценарії.

Отже, за розрахунками заявника застосування ланаделумабу для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років забезпечує додаткові 0,48 QALY порівняно із застосуванням С1-INH, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 59-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ланаделумабу порівняно з С1-INH становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Заявник зазначає, що такий результат значно перевищує рекомендований поріг згідно зі шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Додатково зазначаємо, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER (██████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁶.

Заявник зазначає, що аналізуючи отриманий результат необхідно взяти до уваги ряд важливих аспектів:

- 1) Цінова пропозиція, що використана в досьє

С1-INH закупувався до 2025 року в рамках договору керованого доступу (ДКД), проте згідно з умовами договору заявник не може розголошувати фактичну конфіденційну ціну С1-INH. Відповідно, використана у моделі цінова пропозиція ланаделумабу теж не включає можливої знижки. За результатами однофакторного аналізу чутливості було встановлено, що ціна досліджуваної технології є важливим фактором впливу на результат, а зважаючи на зазначене вище, дана цінова пропозиція є невизначеною, вона може бути остаточно

³⁴ Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, Craig T, Frank MM, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M; Berinert Registry investigators. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Sep-Oct;4(5):963-71. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.018. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27286778.

³⁵ Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sasic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. Patient Prefer Adherence. 2016 Sep 6;10:1699-707. doi: 10.2147/PPA.S100383. PMID: 27660419; PMCID: PMC5019462.

³⁶ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

визначена при проведенні перемовин з державним платником в рамках процедури укладання ДКД. Заявник готовий обговорювати спеціальну цінову пропозицію на лікарських засіб ланаделумаб в рамках ДКД.

2) Розширення можливостей пацієнтів для тривалого лікування

Пацієнти із САН в Україні не мають альтернативних опцій профілактики нападів САН, окрім С1-ІНН. За результатами моделювання було встановлено, що ланаделумаб подовжує перебування пацієнтів на лікуванні – 50% пацієнтів будуть отримувати рутинну профілактику у групі лікування ланаделумабом станом на 19 рік, у той час як у групі С1-ІНН – станом на 8 рік. Тобто, ланаделумаб є опцією, що дає можливість пацієнтам подовжити якісне життя, зберігаючи соціальну активність.

3) Покращення якості життя і мотивація до лікування і активної соціалізації

Підшкірна форма випуску забезпечує прихильність до лікування у пацієнтів із САН. Відповідно до даних від клінічних фахівців та пацієнтів із САН підшкірна форма випуску (ланаделумаб) сприятиме “збереженню венозного доступу” та відстроченому застосуванню внутрішньовенної форми випуску (С1-ІНН).

Також заявник наголошує на тому, що згідно з принципами ОМТ та положеннями Настанови ефективність витрат не є єдиним критерієм для прийняття рішень; порогове значення ICER не є статичним показником, а змінюється з часом. Проте наразі в Україні не розглядаються опції збільшення порогового значення ICER для прийняття рішення щодо лікарських засобів для лікування орфанних захворювань та не застосовується метод мультикритеріального аналізу для прийняття рішень. Водночас, зважаючи на цілі держави, викладені в Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, такий стан справ варто розглядати як стимул впровадження в Україні прогресивних інструментів прийняття рішень щодо забезпечення доступу до лікування для пацієнтів з орфанними захворюваннями.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Звертаємо увагу, що джерелом ціни С1-ІНН є закупівля ДП “Медичні закупівлі України” відповідно до договору про закупівлю від 19.11.2021. Станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу це єдина публічно доступна ціна, за якою лікарський засіб було закуплено у рамках централізованих закупівель.

Водночас варто зазначити, що за результатами проведення державної ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу С1-ІНН (висновок

уповноваженого органу від 26.09.2022³⁷) було встановлено доцільність застосування процедури ДКД. За результатами перемовин ДКД було укладено³⁸.

Отже, закупівля С1-ІНН у рамках ДКД є найактуальнішим джерелом даних щодо реальної закупівельної ціни з перспективи системи охорони здоров'я (платника), проте ця ціна не була використана у моделі фармакоекономічного аналізу, оскільки, як зазначає заявник, згідно з умовами договору заявник не може розголошувати конфіденційну ціну С1-ІНН.

Тому використана у моделі фармакоекономічного аналізу ціна С1-ІНН із закупівлі 2021 року не є найбільш актуальною, проте останньою публічно доступною. Додатково звертаємо увагу, що ціна С1-ІНН впливає на сукупні витрати як у групі лікування компаратором, так і у групі лікування інтервенцією (у групі компаратора С1-ІНН застосовується для рутинної профілактики та як терапія “на вимогу” у разі нападу САН, у групі інтервенції – для рутинної профілактики після припинення терапії ланаделумабом та як терапія “на вимогу”).

Проведений заявником аналіз чутливості свідчить про те, що зниження ціни на С1-ІНН призводить до збільшення значення ICER. Варто зауважити, що чим більше знижується ціна на С1-ІНН, тим більше збільшується значення ICER.

2. Перехід на знижену частоту застосування ланаделумабу базується на PLD клінічного дослідження HELP. Відповідно, у моделі враховано, що перші 6 циклів усі пацієнти отримують 300 мг ланаделумабу кожні два тижні, у циклах 7-12 та 13+ 44,4% та 76,9% пацієнтів відповідно переходять на знижену частоту застосування – 300 мг ланаделумабу кожні чотири тижні.

Заявник зазначає, що частки пацієнтів в умовах реальної клінічної практики, ймовірно, будуть відрізнятися від тих, що представлені у клінічному дослідженні HELP. Ці дані доцільно визначити на основі локальних даних, які будуть формуватися з урахуванням локальних можливостей надання медичної допомоги на основі даних моніторингу пацієнтів, які будуть приймати ланаделумаб.

Дійсно, дані клінічних досліджень HELP (Banerji et al., 2018) та HELP OLE (Banerji et al., 2022) підтверджують те, що значна частка пацієнтів буде мати тривалий період відсутності нападів САН – протягом 26-тижневого періоду лікування ланаделумабом у дозі 300 мг кожні 2 тижні 44,4% пацієнтів клінічного дослідження HELP не мали жодного нападу; 81,8% та 68,9% пацієнтів клінічного дослідження HELP OLE не мали нападів САН протягом ≥ 6 та ≥ 12 місяців відповідно. Отже, на основі вищезазначеного можна припустити, що значна частка пацієнтів матиме можливість перейти на знижену частоту застосування ланаделумабу. Використання у моделі такого припущення має місце, проте варто зауважити, що у вищезазначених клінічних

³⁷<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/4.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi%CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochoenoyu-proceduroyu-ingibitor-s1-esterazy-lyudyny.pdf>

³⁸ <https://moz.gov.ua/uk/informacija-pro-likarski-zasobi-schodo-jakih-ukladeno-dogovori-kerovanogo-dostupu>

дослідженнях пацієнти не змінювали частоту застосування ланаделумабу. Більше того, можна припустити, що у реальній клінічній практиці пацієнти, які переходитимуть на більш тривалій період між введеннями ланаделумабу згодом можуть потребувати повернення до менш тривалого інтервалу між введеннями.

Враховуючи вищезазначене зауважуємо, що така ситуація створює певну невизначеність щодо значення ICER.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на ланаделумаб порівняно з С1-ІНН є неефективними. Проте застосування не найбільш актуальної закупівельної ціни С1-ІНН в аналізі та невизначеність щодо переходу на знижену частоту застосування ланаделумабу впливає на значення ICER.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу ланаделумабу порівняно з С1-ІНН для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років можливе, якщо ціна на ланаделумаб буде знижена не менш ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за шприц для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за шприц для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ланаделумабу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделі Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість нововиявлених пацієнтів, що потребують ланаделумаб, становить у першому, другому та четвертому роках – по 8 осіб, у третьому році – 9 осіб, у п'ятому році – 7 осіб.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують рутинну профілактику С1-ІНН, та “новий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують ланаделумаб.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нововиявлених пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	8	8	9	8	7
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які потребують лікування стандартною терапією на кінець року	8	15	22	27	32
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ, на кінець року	8	15	22	27	32
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	████████	████████	████████	████████	████████
• з них витрати на рутинну профілактику С1-INH	████████	████████	████████	████████	████████
• з них витрати на лікування нападу САН	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим	████████	████████	████████	████████	████████

ЛЗ					
• з них витрати на рутинну профілактику ланаделумабом	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на рутинну профілактику С1-INH (після припинення застосування ланаделумабу)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на лікування нападу САН	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході нововиявлених пацієнтів на терапію ланаделумабом встановлено додатковий вплив на бюджет протягом перших двох років (██████████ грн та ██████████ грн відповідно) та економію коштів протягом третього-п'ятого років, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Щодо впливу на бюджет, то витрати за категоризацією шкали впливу на бюджет згідно рекомендованих порогових значень показників впливу на бюджет лікарського засобу в Україні за 2021 рік, розміщених на сайті Державного експертного центру МОЗ України, є “незначними”.

Звертаємо увагу, що зі шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні заявник порівнює додатковий вплив на бюджет, тобто різницю витрат на “новий сценарій” та “діючий сценарій”, у той час як зі шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб порівнюються щорічні витрати на заявлений лікарський засіб протягом досліджуваного часового горизонту. Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 100% переході нововиявлених пацієнтів на терапію ланаделумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде незначним (до 20 млн грн), у другому та третьому році – помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у четвертому та п'ятому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн).

Заявник зауважує, що, починаючи з третього року застосування ланаделумабу можлива економія загальних витрат. При цьому очевидним є наявність додаткових витрат, пов'язаних із витратами на заявлений лікарський засіб. Водночас необхідно враховувати, що у групі рутинної профілактики ланаделумабом у пацієнтів зменшується потреба у С1-INH, знижуються витрати на лікування побічних реакцій та нападів САН порівняно з групою рутинної

профілактики С1-INH.

Отже, заявник вважає, що забезпечення доступу до ланаделумабу може призвести, з одного боку, до розширення спектру лікарських засобів для профілактики нападів САН, що підвищить мотивацію пацієнтів не тільки до лікування, але і до активного соціального життя, та, з іншого боку, може сприяти економії бюджетних коштів, проте фактична економія бюджетних ресурсів може бути визначена тільки при порівнянні технологій з урахуванням фактичних конфіденційних цін на лікарські засоби.

Також заявник зазначає, що ланаделумаб пропонується впроваджувати лише для нововиявлених пацієнтів, тому зазначений фінансовий результат розглядається в контексті популяції нововиявлених пацієнтів. Відповідно, збільшення популяції буде призводити до додаткової економії витрат. Пацієнти, які отримують С1-INH та мають клінічний ефект від його застосування наразі з етичних причин не розглядаються як потенційна когорта для рутинної профілактики ланаделумабом в перспективі п'яти найближчих років. Заявник наголошує на тому, що дане питання з багатьох причин є дуже чутливим та невизначеним, заявник не в силі вирішити його одноосібно, тому пропонує державному платнику альтернативний сценарій вирішення, а саме: організувати мультидисциплінарну робочу групу із залученням різних зацікавлених сторін (державного платника, клінічних фахівців, пацієнтських організацій) для прийняття рішення щодо кількісного складу когорти пацієнтів для забезпечення ланаделумабом, а також для визначення критеріїв розширення когорти пацієнтами, які вже мають досвід застосування С1-INH. Заявник вважає, що таке рішення було б найбільш оптимальним в реальній практиці та відповідає б міжнародним підходам.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, застереження щодо моделювання, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування ланаделумабу є більш витратним, ніж застосування С1-INH протягом перших двох років аналізу, проте призводить до економії бюджетних коштів у третьому-п'ятому роках (насамперед за рахунок зменшення витрат на лікування нападів САН). Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде незначним, у другому та третьому році – помірним, у четвертому та п'ятому році – середнім. Проте використання у розрахунках змодельованих витрат може впливати на точність результатів.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу ланаделумабу для рутинної профілактики повторних нападів спадкового ангіоневротичного набряку (САН) у пацієнтів віком від 12 років компаратором було визначено внутрішньовенний С1-ІНН, отриманий з плазми крові. Вибір компаратора є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці в умовах системи охорони здоров'я України.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора у досьє представлена за даними непрямого порівняння через спільний компаратор (за байєсівським методом та методом Бухера, результати яких представлені у публікації *Mendivil J. et al., 2021*) – як основний аналіз; та непрямого порівняння з поправкою на спотворюючий фактор у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів (публікація *Magerl et al., 2023*) – як додатковий аналіз. Враховуючи відсутність прямих порівняльних досліджень ланаделумабу та внутрішньовенного С1-ІНН та рекомендації Настанови, уповноважений орган приймає підхід заявника до представлення результатів порівняльної клінічної ефективності за даними непрямого порівняння через спільний компаратор (публікація *Mendivil J. et al., 2021*) як основний аналіз та розглядає результати дослідження РАТСН як додаткові доказові дані.

Результати непрямого порівняння через спільний компаратор (*Mendivil et al., 2021*) з використанням як байєсівського, так і частотного підходів (метод Бухера) були узгодженими між собою щодо достовірного зниження частоти нападів САН при застосуванні ланаделумабу 300 мг як кожні 2 тижні, так і кожні 4 тижні порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. Застосування ланаделумабу в дозі 300 мг кожні 2 тижні також асоціюється зі статистично достовірним зниженням ризику першого нападу після 70-го дня порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. Застосування ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні мало тенденцію до кращого зниження ризику першого нападу після 0 дня, як і застосування ланаделумабу кожні 4 тижні для зниження ризику першого нападу після 70 дня, проте без статистично достовірної різниці. Результати аналізу чутливості, що враховує вік, стать і вагу, чисельно і якісно узгоджувалися з результатами первинного аналізу. У фармакоеконічному аналізі для базового сценарію включені показники ефективності щодо частоти нападів САН отримані за допомогою байєсівського підходу (*Mendivil et al., 2021*), що є обґрунтованим, оскільки дані результати підтверджені альтернативним методом (методом Бухера).

Як додаткове джерело довготривалої ефективності ланаделумабу заявником було надано відкрите розширене дослідження HELP OLE (*Banerji et al., 2022*),

результати якого свідчать про стійку довготривалу клінічну ефективність ланаделумабу.

Інформація щодо порівняльного профілю безпеки заявленого лікарського засобу ланаделумабу та С1-ІНН представлена заявником за даними дослідження РАСН (Magerl et al., 2023), що на думку уповноваженого органу є прийнятним, оскільки непряме порівняння в дослідженні РАСН включало більшу вибірку пацієнтів, а непряме порівняння через спільний компаратор, що представлено у публікації Mendivil et al., 2021 не включало аналіз профілю безпеки. Додатково заявником було представлено відкрите розширене дослідження HELP OLE, результати якого узгоджуються із результатами дослідження РАСН, та Періодичні звіти з оцінки співвідношення користь/ризик заявленого лікарського засобу та компаратору, інформація в яких є конфіденційною.

Уповноваженим органом встановлено, що профіль безпеки ланаделумабу є прийнятним, а оцінка співвідношення користь/ризик залишається незмінною, що доведено проаналізованими джерелами (РАСН study, HELP OLE та PBRER). Найпоширенішим ПР був біль у місці ін'єкції після введення ланаделумабу (47,7%). У групі ланаделумабу частіше виникали вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів, ніж у групі внутрішньовенного С1-ІНН (24,3% проти 1,7% відповідно, $p < 0,0001$). Втім, при застосуванні внутрішньовенного С1-ІНН виявлено такий важливий ідентифікований ризик як [REDACTED]. До фармакоеконімічної моделі заявником було включено такі ПР, як вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів та [REDACTED].

Представлені заявником розрахунки щодо попередньої потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років є орієнтовними та прийнятними, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних та пропозицію заявника щодо забезпечення ланаделумабом в перші роки лише нововиявлених пацієнтів.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу ланаделумаб для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням С1-ІНН, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) ([REDACTED] грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Втім застосування не найбільш актуальної закупівельної ціни С1-ІНН в аналізі та невизначеність щодо переходу на знижену частоту застосування ланаделумабу, тобто на 1 раз кожні 4 тижні, замість 1 разу кожні 2 тижні, впливає на значення ICER.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, уповноваженим органом встановлено, що при 100% переході нововиявлених пацієнтів на терапію ланаделумабом для рутинної

профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде незначним (до 20 млн грн), у другому та третьому році – помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у четвертому та п'ятому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн).

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що порівняно з С1-ІНН застосування ланаделумабу для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років пов'язане з вищими витратами протягом перших двох років аналізу та економією бюджетних коштів протягом третього-п'ятого років: додатковий вплив на бюджет становить ██████████ грн у перший рік та ██████████ грн у другий рік, а економія коштів протягом третього-п'ятого років коливається від ██████████ грн до ██████████ грн (насамперед за рахунок зменшення витрат на лікування нападів САН). Однак використання у розрахунках змодельованих витрат може впливати на точність результатів.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закупаються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ланаделумаб/lanadelumab (ТН ТАКЗАЙРО), попередньо наповнений шприц по 300 мг ланаделумабу у 2 мл розчину, для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років, щодо можливості включення до Переліку лікарських засобів, що закупаються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ № 216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них», а саме – «Медикаменти для громадян, хворих на первинні (вроджені) імунодефіцити та хворобу Кавасакі».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами частотного підходу методом Бухера, заснованого на IPD, порівняння ARR САН продемонстровано, що частота нападів САН була статистично значуще знижена на 73% та 46% у пацієнтів, які отримували ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні та 4 тижні відповідно, порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. При оцінці ТТА0 за методом Бухера ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні та кожні 4 тижні не знижував ризик першого нападу порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН, про що свідчать 95% СІ (ТТА0 HR 0,73, 95% СІ 0,29-1,84 та ТТА0 HR 1,05, 95% СІ 0,43-2,52, відповідно). При оцінці ТТА70 за методом Бухера, ланаделумаб 300 мг кожні 2 тижні достовірно знижував ризик першого нападу після 70-го дня на 81% (ТТА70 HR 0,19, 95% СІ 0,06-0,62); ризик першого нападу після 70-го дня при застосуванні ланаделумабу 300 мг кожні 4 тижні знижувався на 38% (без достовірної різниці (ТТА70 HR 0,62, 95% СІ 0,23-1,64).

Застосування ланаделумабу в дозі 300 мг кожні 2 тижні також асоціюється зі статистично достовірним зниженням ризику першого нападу після 70-го дня порівняно з внутрішньовенним введенням С1-ІНН. Застосування ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні мало тенденцію до кращого зниження ризику першого нападу після 0 дня, як і застосування ланаделумабу кожні 4 тижні для зниження ризику першого нападу після 70 дня, проте без статистично достовірної різниці. Результати аналізу чутливості, що враховує вік, стать і вагу, чисельно і якісно узгоджувалися з результатами первинного аналізу.

За даними непрямого порівняння, що представлено у публікації Mendivil et al., 2021 частота нападів у групі ланаделумабу 300 мг кожні 2 тижні була знижена на 87% порівняно з плацебо протягом 26-тижневого періоду (за байєсівським та частотним підходами).

Після поправки на спотворюючий фактор за результатами дослідження РАТСН було встановлено, що щомісячна частота нападів САН у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, була майже вдвічі меншою, ніж у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR 0,486; 95% СІ 0,253-0,932, $p < 0,030$). Щомісячна частота ларингеальних нападів була в п'ять разів нижчою у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, ніж у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR: 0,2; 95% СІ 0,044-0,915, $p < 0,038$), а щомісячна частота нападів САН, які потребували невідкладного лікування препаратами на вимогу, у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, становила приблизно третину від частоти нападів у пацієнтів, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (RR: 0,366; 95% СІ 0,185-0,727, $p < 0,004$).

Таким чином, результати дослідження РАТСН доповнюють результати попереднього непрямого порівняння (Mendivil et al., 2021); обидва порівняння продемонстрували значне зниження щомісячної частоти нападів САН.

Результати HELP OLE (оцінка довгострокової безпеки повторних доз ланаделумабу) свідчать, що лікування ланаделумабом знизило середню частоту нападів САН на 87,4% загалом порівняно з вихідним рівнем. Помітне зниження також спостерігалось в частоті нападів, що вимагали невідкладної терапії

(93,4%), помірних або тяжких нападів (84,3%) і нападів з високим ризиком ускладнень (96,5%).

Після введення першої дози ланаделумабу у більшості пацієнтів не було нападів протягом ≥ 6 місяців (81,8%) та ≥ 12 місяців (68,9%). Загалом, 37,3% пацієнтів не мали нападів протягом усього періоду дослідження. Середня максимальна тривалість періоду без нападів становила 19,4 місяця (543,1 дня). Якість життя, оцінена за загальною шкалою AE-QoL та доменами, помітно покращилася з 0-го дня і до кінця дослідження.

Таким чином, заявником зроблено висновки, що застосування підшкірного введення ланаделумабу по 300 мг кожні 2 тижні (з можливістю зниження дози до 300 мг кожні 4 тижні) у пацієнтів (діти від 12 років та дорослі) із САН, які потребували рутинної (довготривалої) профілактики нападів у порівнянні з внутрішньовенним С1-ІНН по 1000 одиниць 2 рази на тиждень знижувало частоту нападів САН від 73% (ARR=0,27; 300 мг кожні 2 тижні) до 46% (ARR=0,54; 300 мг кожні 4 тижні) згідно з результатами непрямого порівняння через спільний компаратор за методом Байєса, що представлені у публікації Mendivil et al., 2021. Подібні результати були продемонстровані й за результатами непрямого порівняння у дослідженні PATCH (Magerl et al., 2023) у нерандомізований спосіб на основі індивідуальних даних пацієнтів з поправкою на спотворюючий фактор: щомісячна частота нападів САН у пацієнтів, які отримували ланаделумаб, була майже вдвічі меншою, ніж у пацієнтів, які отримували внутрішньовенний С1-ІНН (RR=0,486; 95% CI 0,253-0,932, $p < 0,030$).

Безпечність:

Аналіз профілю безпеки ланаделумабу порівняно із внутрішньовенним С1-ІНН представлено заявником за даними дослідження PATCH (Magerl et al., 2023). Найпоширенішою ПР був біль у місці ін'єкції після введення ланаделумабу ($n=53$, 47,7%), тоді як при застосуванні внутрішньовенно С1-ІНН такої ПР не було зареєстровано.

В цілому кількість ПР була більшою серед пацієнтів, які отримували ланаделумаб порівняно із застосуванням внутрішньовенного С1-ІНН (93,7% порівняно з 69,2%, $p < 0,0001$), але й частка легких або помірних ПР також була вищою (92,8% проти 65,8%, відповідно). Всі серйозні ПР не були пов'язані із захворюванням. Загалом, частота виникнення серйозних ПР була меншою серед пацієнтів, які отримували ланаделумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували С1-ІНН внутрішньовенно (2,7% порівняно з 11,7%).

Також у групі ланаделумабу частіше ніж у групі внутрішньовенного С1-ІНН, отриманого з плазми крові, виникали вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів (24,3% проти 1,7% відповідно, $p < 0,0001$).

Додатково заявником було проаналізовано профіль безпеки ланаделумабу згідно з дослідженням HELP OLE (Banerji et al., 2022). За результатами дослідження HELP OLE, де 81,6% пацієнтів завершили дослідження ≥ 30 місяців, нових сигналів безпеки, пов'язаних з лікуванням ланаделумабом, виявлено не було. Реакції у місці ін'єкції були найбільш часто зареєстрованими ПР, що

виникали під час лікування (англ. treatment-emergent adverse events), більшість з яких були легкого ступеня тяжкості, зникали протягом дня та не призводили до припинення дослідження. Іншими найчастішими ПР були вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (42,0%), інфекція верхніх дихальних шляхів (25,9%) та головний біль (24,5%), що узгоджується з результатами аналізу безпеки у дослідженні PATCH.

За висновками заявника профіль безпеки ланаделумабу є прийнятним, а оцінка співвідношення користь/ризик залишається незмінною, це доведено проаналізованими джерелами (PATCH study, HELP OLE та PBRER).

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що порівняно з С1-ІНН застосування ланаделумабу для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років пов'язане з вищими витратами протягом перших 2-х років аналізу та економією бюджетних коштів протягом 3-5 років: додатковий вплив на бюджет становить ██████████ грн у 1-й рік та ██████████ грн у 2-й рік, а економія коштів протягом 3-5 років коливається від ██████████ грн до ██████████ грн (насамперед за рахунок зменшення витрат на лікування нападів САН).

За результатами економічної оцінки у межах 59-річного часового горизонту було отримано результат: 13,75 QALY для ланаделумабу та 13,27 QALY для С1-ІНН. Отже, порівняно з С1-ІНН рутинна профілактика повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років ланаделумабом забезпечує додаткові 0,48 QALY.

Витрати на ланаделумаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн за попередньо наповнений шприц, що містить 300 мг ланаделумабу. Отже, витрати на 28-денний період проведення рутинної профілактики одному пацієнту ланаделумабом за умови введення кожні два тижні становлять ██████████ грн, за умови введення кожні чотири тижні – ██████████ грн.

Витрати на рутинну профілактику С1-ІНН розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель "Prozorro", що становить 21 000,00 грн за упаковку, що містить два флакони з порошком для розчину для ін'єкцій по 500 МО. За умови застосування лікарського засобу 8 разів протягом 28-денного періоду витрати на проведення рутинної профілактики одному пацієнту становлять 168 000,00 грн.

Витрати за результатами моделювання:

Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 59 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.

Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 59 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.

Різниця витрат: ██████████ грн.

Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY.

Отже, за розрахунками заявника застосування ланаделумабу для рутинної профілактики повторних нападів САН у пацієнтів віком від 12 років забезпечує додаткові 0,48 QALY порівняно із застосуванням С1-ІНН, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 59-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ланаделумабу порівняно з С1-ІНН становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Результат значно перевищує рекомендований поріг згідно зі шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Якість доказових даних:

Методологічна якість непрямого порівняння (Mendivil J. et al., 2021) є високою. Всі аспекти методології непрямого порівняння як за методом Байєса, так і за методом Бухера добре описані та конкретизовані. Аналіз результатів детально представлено зі статистичною оцінкою, що є відповідною до зазначених вище методів непрямого порівняння.

Дослідження ланаделумабу HELP (Banerji A. et al., 2018) має високу методологічну якість, а дослідження С1-ІНН CHANGE (Zuraw et al., 2010) має помірну методологічну якість.

Організаційні критерії:

Пацієнти із САН мають контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують довготривалу профілактику. Ключова мета довготривалої профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання (що означає відсутність нападів) і нормалізації якості життя пацієнтів.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні:

За даними, що отримані від заявника:

станом на грудень 2023 року в Україні діагностовано 85 пацієнтів із САН, серед них 15 дітей (18%): 50% – до 12 років та 50% – старше 12 років;

- щорічний приріст кількості пацієнтів складає 20-25 на рік, враховано середнє значення – 22 пацієнта;

- близько 40% пацієнтів із САН потребують довготривалої профілактики.

Але необхідно враховувати, що САН – це рідкісне (орфанне) потенційно життєво-небезпечне генетично детерміноване захворювання, яке включено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Медична технологія (ланаделумаб, ТН ТАКЗАЙРО, для рутинної профілактики повторних нападів спадкового ангіоневротичного набряку (САН) у пацієнтів віком від 12 років) дозволить зменшити смертність від рідкісних

(орфанних) захворювань, зменшити інвалідизацію, підвищити якість життя таких пацієнтів.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 29.05.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, а також результати оцінки економічної доцільності, лікарський засіб ланаделумаб (ТН ТАКЗАЙРО) (Ланаделумаб (ТН ТАКЗАЙРО) для рутинної профілактики повторних нападів спадкового ангіоневротичного набряку (САН) у пацієнтів віком від 12 років) рекомендовано включити на умовах укладення договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.