



## Rekomendacja nr 9/2013

z dnia 28 stycznia 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest konestat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest)

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest konestat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest).

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ruconest w podaniu dożylnym jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w przerywaniu ostrych napadów u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony.

#### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił, że konestat alfa miałby być finansowany w ramach programu lekowego „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”, i wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto na poziomie [REDACTED], równocześnie nie przedłożono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I – 85%) lub niedobór (typ II – 15%) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1 INH). Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Jeżeli rozwinie się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą o nawracającym charakterze. Ataki obrzęku pojawiają się w innych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki.



Występowanie choroby związane jest z niedoborem C1-Inhibitora. Schorzenie to dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Tradycyjny podział wyróżnia dwa warianty HAE (typ I, typ II), oba związane z mutacjami genu dla C1-INH zlokalizowanego na jedenastym chromosomie.

Typ I, występujący u 85% chorych z HAE, charakteryzuje się niskim stężeniem C1-INH w osoczu, co jest spowodowane upośledzoną jego produkcją na skutek licznych mutacji w genie.

Typ II, w przebiegu którego stężenie C1-INH w osoczu jest prawidłowe lub zwiększone, jest pozbawiony aktywności biologicznej. Stanowi pozostałe 15% chorych z HAE.

Oprócz wyżej wymienionych, w obrębie grupy wrodzonych obrzęków naczyńoruchowych opisywany jest jeszcze jeden wariant tej choroby - obrzęk naczyńoruchowy zależny od estrogenów, dawniej określany jako typ III, spotykany tylko u kobiet. Genetyczny defekt leżący u podłoża tej choroby, jak i patomechanizm jej powstawania, jest jeszcze nieznan. Obrzęk pojawia się u predysponowanych pacjentek w stanach podwyższonego poziomu estrogenów w osoczu takich jak: ciąża, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja. Badania laboratoryjne u tych chorych wskazują prawidłowe stężenie oraz aktywność biologiczną C1-INH. Dlatego określanie tego wariantu klinicznego jako typ III jest mylące i kontrowersyjne.

Charakterystycznym objawem klinicznym choroby jest nawracający obrzęk, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Zajmuje tkankę podskórną i podśluzówkową, narasta powoli i stopniowo (przez 12-36 godzin). Może osiągać duże rozmiary i ustępuje samoistnie po około 2-5 dniach. Jest dobrze odgraniczony od sąsiednich tkanek, nie towarzyszy mu świąd, ani pokrzywka. Jednakże w okresie narastania obrzęku może pojawić się rumień prodromalny, który można pomylić z pokrzywką. Różnicujący jednak jest fakt jego nieustępowania po leczeniu przeciwhistaminowym. Niekiedy chory odczuwa ból, który nie jest związany bezpośrednio z obrzękiem, ale z uciskiem na okoliczne tkanki. Najczęstsza lokalizacja obrzęku to kończyny, zarówno górne, jak i dolne, twarz, jama ustna (język, podniebienie miękkie) i genitalia. Obrzęki skórne występują prawie u wszystkich chorych. Do typowych lokalizacji powstawania obrzęku należą również błona podśluzowa przewodu pokarmowego oraz górne drogi oddechowe (głównie krtani). Rzadsze objawy HAE to bóle głowy, zajęcie pęcherza moczowego (anuria, zastój moczu w pęcherzu), nerek (kolka nerkowa) czy obrzęk mięśni.

W typach I i II pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, chociaż mogą przez wiele lat nie pojawić się wcale, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności C1 inhibitora. W typie III objawy pojawiają się w okresie pokwitania, co jest najprawdopodobniej związane ze zwiększającym się stężeniem estrogenów. Z wiekiem nasilenie objawów oraz ich częstość maleją i mogą one zupełnie ustąpić około 70-80 roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i ich częstość różnią się między poszczególnymi chorymi. U niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, u innych raz na kilka lat. Obrzęk pojawia się najczęściej nieoczekiwanie, chociaż zauważono, że może być wywoływany m.in. przez: stres, urazy tkanek (zwłaszcza leczenie stomatologiczne – nawet 50% przypadków), ucisk tkanek, infekcję, miesiączkę, przyjmowanie doustnej antykoncepcji oraz narażenie na wysoką lub niską temperaturę. Podkreśla się także rolę czynników endogennych, które na skutek aktywacji dopełniacza mogą powodować pojawienie się objawów. Opisywana jest również rola niektórych patogenów w powstawaniu obrzęku.

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie mniej lub bardziej intensywne. W ramach opieki przewlekłej szczególną uwagę należy zwracać na chorych, u których wystąpił choć raz epizod obrzęku w jamie ustnej i (lub) krtani. W momencie kolejnego wystąpienia objawów powinni być niezwłocznie hospitalizowani w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie istnieje możliwość intubacji oraz podłączenia do respiratora lub wykonania tracheotomii w przypadku ograniczenia drożności dróg oddechowych. Nawet powoli nasilający się obrzęk może w ciągu kilku minut doprowadzić do zamknięcia dróg oddechowych. W sytuacji wystąpienia objawów brzusznych leczenie jest przede wszystkim objawowe.

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczyńniruchowym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanymi z nimi zaburzeniami oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczyńniruchowy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp.

Natomiast ilość chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczyńniruchowym wynosi 800-4000.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1 INH, wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików (zawierających gen kodujący ludzki C1 INH). Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1 INH. C1 INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz układu kontaktu i układu dopełniacza, porównywalny z obserwowanymi dla inhibitora C1 pochodzącego z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńniruchowym mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1 INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z obrzękiem naczyńniruchowym.

Wskazanie wnioskowane w zleceniu Ministra Zdrowia to leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńniruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczyńniruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w ramach programu lekowego: Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego (ICD-10 D 84.1) konestatem alfa (Ruconest).

Celem programu jest przerwanie/cofnięcie objawów ostrego zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego.

Do programu włączani będą pacjenci

### Alternatywna technologia medyczna

Jako leki refundowane w danym wskazaniu zestawiono leki zawierające substancje czynne: loratadynę i cetyryzynę. Jako komparatory dla konestatu alfa w populacji dorosłych z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego w analizie wnioskodawcy. Ponadto, w danym wskazaniu w ramach świadczeń gwarantowanych jest finansowany preparat świeżo mrożonego osocza, a w ramach importu docelowego, po uzyskaniu zgody Ministra Zdrowia, sprowadza się lek

### Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań pierwotnych: 2 badania porównujące konestat alfa z placebo, 2 badania porównujące ikatybant z placebo, 2 badania porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo.

Nie odnaleziono badań, które porównywałyby konestat alfa z wcześniej wybranymi komparatorami – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora C1 esterazy, jednakże również porównano je z placebo. Niestety, wnioskodawca uznał za niemożliwe porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo), z powodu zbyt wielu różnic dzielących badania. Jedynym komparatorem, dla którego

przeprowadzono porównanie z wnioskowaną technologią medyczną, było placebo. Dlatego też wnioskowanie, który z wymienionych leków jest najskuteczniejszy i najbardziej efektywny jest niemożliwe. Należy zauważyć, że nawet różnice pomiędzy badaniami porównującymi ten sam lek z placebo były tak znaczne, że wnioskodawca nie zdecydował się na przeprowadzenie metaanalizy.

Ponadto, większość wyników badań porównujących konestat alfa z placebo dotyczy dawki 100 j./kg.m.c., podczas gdy dawka umieszczona w programie lekowym to 50 j./kg.m.c., w związku z tym należy wziąć pod uwagę ryzyko z tym się wiążące.

Należy też zauważyć, że z badań wykluczono pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów w leczeniu takich obrzęków (ze względów etycznych było to uzasadnione, jednakże jest to znacznym ograniczeniem analizy).

Kolejnym ograniczeniem analizy jest posłużenie się przez badaczy surogatami obok twardych punktów końcowych. Mimo ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, należy mieć na uwadze wiążącą się z nimi niepewność. Ponadto, analizowane punkty końcowe oceniane były w oparciu o subiektywne skale (wizualna skala analogowa, skala intensywności obrzęku), co mimo zamaskowania badań, mogło mieć duży wpływ na wynik poszczególnych badań.

Podsumowując, analiza kliniczna wnioskodawcy natrafiła na wiele ograniczeń, które są spowodowane m.in. tym, że preparat Ruconest® jest nowym lekiem. Brak choćby pośredniego porównania z ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy znacznie utrudnia ocenę jego skuteczności.

Konestat alfa okazał się bardziej skuteczny od placebo w dawce 50 j./kg.m.c. i 100 j./kg.m.c. w następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, natomiast w dawce 100 j./kg.m.c. czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (populacja mITT), czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (populacja pITT).

Nie przeprowadzono analizy porównawczej (bezpośredniej ani pośredniej) konestatu alfa z ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie bezpieczeństwa jedyną analizowaną dawką konestatu alfa była 100 j./kg.m.c.

Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy bezpieczeństwa wynika, że konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny, w porównaniu do placebo, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego o 75% po 90 dniach obserwacji,
- ostrego działania niepożądanego o 79% po 90 dniach obserwacji.

Wg informacji zawartej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), działaniem niepożądanym, które występowało często był ból głowy, natomiast do działań występujących niezbyt często zaliczono zawroty głowy, zaburzenia czucia, podrażnienie gardła, biegunkę, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej, pokrzywkę i obrzęk. Przeciwwskazaniami są znane lub podejrzewane uczulenie na króliki, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

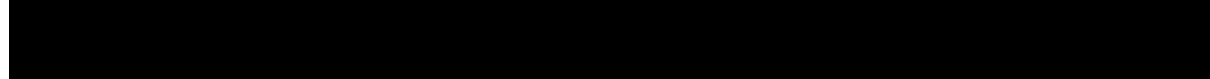
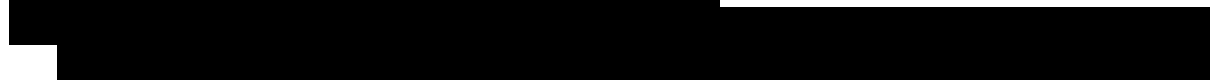
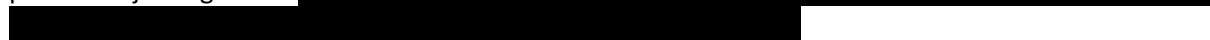
Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.



W związku z brakiem możliwości wykorzystania danych z badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz komparatory (brak badań typu *head-to-head*) oraz brakiem możliwości porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (heterogeniczność badań klinicznych oceniających efektywność zastosowania porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo) przeprowadzono:

- analizę minimalizacji kosztów, przyjmując skuteczność określoną w ramach adiestrowanego porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - placebo;
- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu skuteczności na poziomie wyników badań klinicznych (z uwzględnieniem naiwnego porównania pośredniego);
- analizę kosztów-użyteczności i analizę wartości uzyskanych informacji, ujmującą koszty oraz efekty wynikające z zastosowania porównywanych technologii lekowych zamiast braku aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych)

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Horyzont czasowy w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczyńioruchowego w rozważanej populacji. W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto horyzont czasowy na poziomie jednego roku



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji**

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Nie odnaleziono badań, które porównywałyby konestat alfa z wcześniej wybranymi komparatorami – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora C1 esterazy. Zidentyfikowano badania porównujące konestat z placebo. Wnioskodawca uznał za niemożliwe porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo), z powodu zbyt wielu różnic dzielących badania. Dlatego też wnioskowanie, który z wymienionych leków jest najskuteczniejszy i najbardziej efektywny jest niemożliwe.

[REDAKTOWANE]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego w Polsce produktu leczniczego Ruconest® (substancja czynna konestat alfa; opakowanie: jedna fiolka zawierająca 2100 jednostek konestatu alfa) stosowanego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Funduszu Zdrowia) i pacjenta.

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Przedstawionej analizie wpływu na budżet ochrony zdrowia podmiotu odpowiedzialnego można ocenić, iż wprowadzenie Ruconestu w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

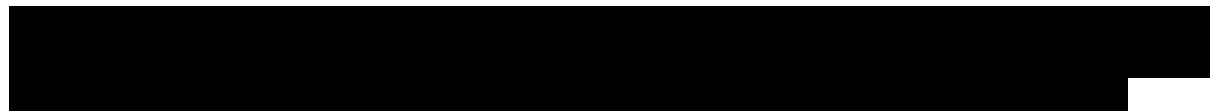
Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.



## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Brak rekomendacji klinicznych.

Podczas prac analitycznych zidentyfikowano 3 rekomendacje finansowe, jedną pozytywną (HAS) oraz 2 negatywne (All Wales Medicines Strategy Group AWSMG, Scottish Medicines Consortium SMC). Powodem braku dopuszczenia były kwestie formalne tj. brak dopuszczenia do obrotu lub brak przedłożenia dokumentów dotyczących danego wskazania. HAS w rekomendacji uznał, że jest to produkt stosowany w leczeniu objawowym, które w danym przypadku jest równoznaczne z leczeniem pierwszego rzutu.



## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.11.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-10/KK/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest, konestat alfa, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j., 1 fiolka, EAN 5909990796090, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego; leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Ruconest (konestat alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Ruconest (konestat alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4251-4/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.