



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)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”.*

*Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych.*

**Uzasadnienie**

*Jest to rekombinowany, króliczy inhibitor esterazy C1, szybko przerywający ostre napady u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, po podaniu dożylnym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony. U uczulonych na białko królika (ok. 5% populacji), należy stosować preparat innego pochodzenia. W przypadkach opornych, stosuje się inhibitor kalikreiny lub bloker receptora bradykininy. Rada uważa, że w tych wskazaniach program lekowy jest zbyt trudny do realizacji.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako dostępnego bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j., 1 fiolka, kod EAN 5909990796090).

**Problem zdrowotny**

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I – 85% chorych) lub niedobór (typ II – 15%) inhibitora składowej



dopełniacza – C1 esterazy (C1 INH). Inhibitor ten hamuje wytwarzanie bradykininy i aktywację dopełniacza. Choroba charakteryzuje się, atakami nagłego obrzęku, wywołanymi bradykininą, powtarzającymi się w różnych odstępach czasu, najczęściej kilka razy w roku. Typowym objawem choroby jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała (kończyny, brzuch, twarz, krtań). Zajęcie krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej. Jeżeli zajmuje przewód pokarmowy, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej, gdyż objawy mogą przypominać „ostry brzuch” i powodować niepotrzebne leczenie chirurgiczne. Jest to choroba mająca charakter nawracający. Ataki obrzęku pojawiają się w innych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki.

Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4000.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Ruconest zawiera substancję czynną konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), który 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. Lek hamuje wiele proteaz układu kontaktu i układu dopełniacza, dla podobnie jak inhibitor C1 pochodzący z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza C4 jest substratem dla esterazy C1. Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym mają małe stężenia C4 w krążeniu, które ulega podwyższeniu po podaniu konestatu alfa.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Leki zawierające substancje czynne: loratadynę i cetyryzynę zostały zestawione jako leki refundowane w danym wskazaniu. W analizie wnioskodawcy wskazano ikatybant oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy, jako komparatory dla konestatu alfa w populacji dorosłych z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Według opinii analityków, wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów. FDA dopuścił także stosowanie ekantylidu, specyficznego inhibitora kalikreiny, jako jedynego leku w każdej lokalizacji ataków choroby (ludzki inhibitor esterazy ograniczony jest do ataków obejmujących brzuch lub/i twarz).

### **Skuteczność kliniczna**

W odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądach systematycznych nie uwzględniono konestatu alfa, ponieważ jest to nowy lek i badania na jego temat nie były jeszcze powszechnie dostępne. Nie odnaleziono również badań, które porównywałyby konestat alfa z wcześniej wybranymi komparatorami – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora C1 esterazy. Jedynym komparatorem, dla którego przeprowadzono porównanie z wnioskowaną technologią medyczną, było placebo.

Konestat alfa okazał się istotnie statystycznie 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 - zmodyfikowana analiza, zgodna z intencją leczenia, dotycząca pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).

### **Skuteczność praktyczna**

Ruconest stosowany był u 190 chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przy 714 okazjach, bez istotnych działań niepożądanych w ciągu 90 dni po dożylnym podaniu. ( Varga 2011).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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 oraz ostrego działania niepożądanego o 79% po 90 dniach obserwacji.

Wg ChPL działaniem niepożądanym występującym często był ból głowy, natomiast te, które występowały niezbyt często, to: zawroty głowy, zaburzenia czucia, podrażnienie gardła, biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej, pokrzywka i obrzęk. Przeciwwskazaniami są znane lub podejrzewane uczulenie na króliki, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie czasu trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu napadu obrzęku naczynioruchowego (dla zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów) oraz w horyzoncie jednego roku w ramach analizy kosztów-użyteczności.

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, 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, ujmując koszty oraz efekty wynikające z zastosowania porównywanych technologii lekowych, zamiast braku aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W przedstawionej analizie wpływu na system ochrony zdrowia, podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki analizy wpływu na budżet oraz analizę wrażliwości. Na podstawie danych 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 text block]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawia poniższa tabela.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Uwagi analityków:

[REDAKTOWANE] Istnieje prawdopodobieństwo, że świadczeniodawcy będą niechętnie płacić za niewykorzystaną część fiołki, biorąc pod uwagę koszt preparatu Ruconest. [REDAKTOWANE]

#### Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

#### Rekomendacje innych instytucji, dotyczące ocenianej technologii medycznej

Brak rekomendacji klinicznych. Podczas prac analitycznych dotarto do 3 rekomendacji finansowych: jednej pozytywnej (HAS) oraz 2 negatywnych (AWSMG - All Wales Medicines Strategy Group, SMC - Scottish Medicines Consortium). Powodem braku dopuszczenia do refundacji 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.

#### Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4251-4/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”, 18 stycznia 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Varga L, Farkas H., rhC1INH: a new drug for the treatment of attacks in hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2011 Mar;7(2):143-53.
2. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.