



## Rekomendacja nr 10/2021

z dnia 4 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu:**

**leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów  
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci  
w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Wzięto pod uwagę, że ostry atak obrzęku naczynioruchowego (HAE) wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, występujący w obrębie górnych dróg oddechowych, wiąże się z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego, a samo schorzenie zalicza się do chorób rzadkich.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Firazyr (ikatybant), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest stosowany w populacji dorosłych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną technologię z wybranymi komparatorami. Wnioskowanie nt. ocenianego produktu leczniczego Firazyr opiera się na jednym badaniu jednoramiennym przeprowadzonym wśród niewielkiej grupy pacjentów pediatrycznych (N=32). Jednocześnie ocena skuteczności dla wnioskowanej technologii względem komparatora możliwa była jedynie metodą zestawienia wyników badań dla poszczególnych leków.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie daje podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w skuteczności ocenianego leku względem komparatora (inhibitor C1 esterazy).

Mając na względzie brak podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w efektywności klinicznej obu terapii, ocena ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów. W analizie ekonomicznej oszacowano, że zastosowanie ikatybantu zamiast ludzkiego inhibitora C1-esterazy prowadzi do [redacted] leczenia napadu HAE.



Z kolei przeprowadzona analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Firazyry w ramach listy aptecznej wykazała [redacted] dla płatnika publicznego.

Pod uwagę wzięto również, że według wytycznych postępowania medycznego ikatybant stanowi jedną z technologii lekowych zalecanych w leczeniu ostrego ataku HAE u dzieci.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Firazyry, icatibantum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1, amp.-strzyk., kod EAN 05909990740635 - cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej.

[redacted]

### Problem zdrowotny

ICD-10 D84.1 Zaburzenia układu dopełniacza; niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH).

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem/zmniejszoną aktywnością C1-INH (C1-INH-HAE) – większość przypadków występuje rodzinnie w wyniku mutacji genu kodującego C1-INH zlokalizowanego na chromosomie 1 (pojedyncze przypadki to mutacje de novo).

- C1-INH-HAE typu I – związany z osoczym niedoborem C1-INH (85% przypadków HAE)
- C1-INH-HAE typu II – związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH.

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, ale jest on pozbawiony aktywności biologicznej, występuje u pozostałych 15% chorych z HAE.

Częstość występowania HAE w populacji ogólnej wynosi około 1 na 50 000 bez znanych różnic między grupami etnicznymi.

Najbardziej aktualne, polskie dane epidemiologiczne pochodzą z krajowego rejestru chorych na HAE (2016 rok), w którym zarejestrowanych było łącznie 341 chorych. Rejestr jednak nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE w Polsce, a dodatkowo szacuje się, że nawet połowa pacjentów może być jeszcze niezdiagnozowana

Objawy zwykle ustępują bez szkody, ale obrzęk naczynioruchowy krtani i /lub tchawicy jest stanem zagrożenia życia i pozostaje główną przyczyną zgonów w tej populacji. Przed pojawieniem się terapii śmiertelność związana z HAE wynosiła 30%.

W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji. Chociaż w HAE niedobór INH C1-esterazy występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. U ok. 5% chorych z niedoborem inhibitora nie występują żadne objawy kliniczne. Podśluzówkowy obrzęk gardła, języka lub krtani występuje

przynajmniej raz w życiu u ok. 50% chorych, a u części powtarza się wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano produkty lecznicze Berinert (inhibitor C1-esterazy) i Ruconest (konestat alfa).

Ruconest nie jest aktualnie refundowany.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Firazyr zawiera ikatybant, który jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową we wniosku stanowią dzieci i młodzież w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystąpienia ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z wybranymi komparatorami.

Do analizy klinicznej włączono:

- Wielośrodkowe badanie jednoramienne dotyczące ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u 32 pacjentów pediatrycznych (Farkas 2017, abstrakty: Farkas 2019, Kessel 2019 );
- 7 publikacji dotyczących badań komparatorów:
  - produktu Berinert: Busse 2017, Schneider 2013 (badanie IMPACT1/2), Farkas 2002, Farkas 2013, oraz Kreuz 2012;
  - produktu Ruconest: Baker 2017 oraz Reshef 2019.

Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne (Longhurst 2017, Pancholy 2019). W obu przedstawiono wyniki badania Farkas 2017.

Oceniono następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR, z ang. *time to onset of symptom relief*) tj. najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym uzyskano 20% lub więcej poprawy w złożonej punktacji objawów, bez pogorszenia żadnego pojedynczego wyniku składowego;
- czas do wystąpienia minimalnych objawów definiowany (TTMS, z ang. *time to minimum symptoms*) tj. czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały

Ocenę wiarygodności badania jednoramiennego (Farkas 2017) przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Uzyskany wynik to 7/8 pkt. Natomiast jakość włączonych przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

### *Skuteczność*

#### Firazyry (Farkas 2017)

Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR):

- Mediana TOSR w populacji ogólnej badania wyniosła 1 godzinę (95% CI: 1,0; 1,1), bez istotnych różnic między predefiniowanymi subgroupami dzieci i młodzieży;
- Ponad 70% pacjentów doświadczyło złagodzenia objawów po 1,1 godziny, a ponad 90% po 2 godzinach po podaniu ikatybantu.

Czas do wystąpienia minimalnych objawów (TTMS):

- Mediana TTMS w populacji ogólnej badania wyniosła 1,1 godziny (95% CI, 1,0; 2,0). Wyniki dla populacji dzieci (1,9 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0) były zbliżone do tych w populacji młodzieży;
- Około 50% pacjentów osiągnęło minimum objawów po 1 godzinie, a 80% po 2 godzinach po leczeniu.

#### Zestawienie wyników

Sposób prezentacji wyników różnił się między badaniami dla interwencji i komparatorów. Przedstawiono jednak zestawienie wyników dla poszczególnych produktów leczniczych.

Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR):

- Firazyry (ikatybant):
  - 1,00 godziny (95% CI: 1,0; 1,1) – badanie Farkas 2017
- Berinert (osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy):
  - 0,42 godziny (zakres: 0,17-24,00) – badanie IMPACT 1
  - 0,49 godziny (zakres: 0,24-1,65) – badanie IMPACT 2
- Ruconest (rekombinowany inhibitor C1 esterazy):
  - 0,62 godziny (95% CI: 0,52; 1,00) – obliczono na podstawie wyników badania Baker 2017
  - 1,00 godziny (95% CI: 1,00; 1,08) – obliczono na podstawie wyników badania Reshef 2019

Mediana (95 % CI) czasu do minimalnych objawów (TTMS):

- Firazyry (ikatybant):
  - 1,1 godziny (95% CI, 1,0; 2,0) – badanie Farkas 2017
- Berinert (osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy): bd.

- Ruconest (rekombinowany inhibitor C1 esterazy):
  - 1,93 godz. (95% CI: 1,00; 2,35) – obliczono na podstawie wyników badania Baker 2017
  - 2,04 godz. (95% CI: 2,00; 2,10) – obliczono na podstawie wyników badania Reshef 2019

W badaniu Farkas 2017 dwudziestu pacjentów w wieku 4 lat lub starszych kwalifikowało się do analizy przez zrewidowaną skalę bólu twarzowego (FPS-R – Faces Pain Scale-Revised).

Dwóch pacjentów w populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności było w wieku poniżej 4 lat i tym samym kwalifikowało się do oceny bólu za pomocą skali przeznaczonej dla tej grupy wiekowej, oceniającej objawy twarzowe, nogi, aktywność, płacz i pocieszenie (FLACC – ang. Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability).

Ocena bólu:

- w skali FPS-R czas do zmniejszenia nasilenia objawów bólowych wyniósł 1,0 (95% CI: 0,8; 1,0) godzinę, a czas do minimalnych objawów 3,4 (95% CI: 1,8; 5,3) godziny. Wartość wyjściowa oceny bólu wyniosła 5,4 (SD: 3,13). Poprawę odnotowano po pierwszej godzinie od zastosowania ikatybantu (-3,0 [SD: 2,68]). Ból stopniowo zmniejszał się do czwartej godziny po podaniu leku, gdy jego nasilenie w skali FPS-R osiągnęło 0,8 (SD: 1,64). Wyniki były podobne w podgrupach dzieci oraz młodzieży (mediana TTMS odpowiednio: 2,4 godziny [95% CI, 1,9-5,3] i 3,8 godziny [95% CI, 1,0-6,8]);
- W skali FLACC jeden pacjent miał wartość przed leczeniem równą 0 i został wykluczony z analiz czasu do wystąpienia zdarzenia. Dla 1 kwalifikującego się pacjenta, TOSR i TTMS wyniosły 1,0 godzinę.

Zastosowanie terapii ratunkowej:

- u jednego nastolatka w populacji zakwalifikowanej do oceny bezpieczeństwa (ale nie do oceny skuteczności), 6 godzin po zastosowaniu ikatybantu wystąpił napad HAE. Pacjent otrzymał C1-INH jako terapię ratunkową;
- żaden z chorych włączonych do analizy skuteczności ikatybantu nie wymagał terapii ratunkowej w ciągu 48 godzin od podania leku.

### Bezpieczeństwo

W badaniu Farkas 2017 łącznie odnotowano 32 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE, z ang. *treatment emergent adverse events*), które wystąpiły u 9 (28,1%) pacjentów.

Wszystkie TEAE były łagodne lub umiarkowane. Najczęściej (u 3 pacjentów) występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie odnotowano ciężkich TEAE i poważnych zdarzeń niepożądanych po leczeniu. Żadne TEAE nie doprowadziły do przerwania badania lub zgonu.

U większości pacjentów (90,6%) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej rumień (84,4%) i obrzęk (68,8%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna lub umiarkowana.

U dwóch pacjentów (6,3%) wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia; oba ustąpiły po 6 godzinach od podania dawki.

W odniesieniu do bezpieczeństwa komparatora (Berinert), zdarzenia nieporządane (AE, z ang. *adverse event*) odnotowano u 14,3% chorych w badaniu IMPACT1 oraz u 33,3% w IMPACT2 (fazie wydłużonej badania IMPACT1).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 17 grudnia 2020 r.) odnotowano łącznie 2 180 chorych, u których stwierdzono pojawienie się zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania leku Firazyry, w tym 1 360 (62,4%) przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 77

(3,5%) zgonów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: nieefektywność leku, reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe zastosowanie, obrzęk krtani, ból głowy, nudności, ból i inne.

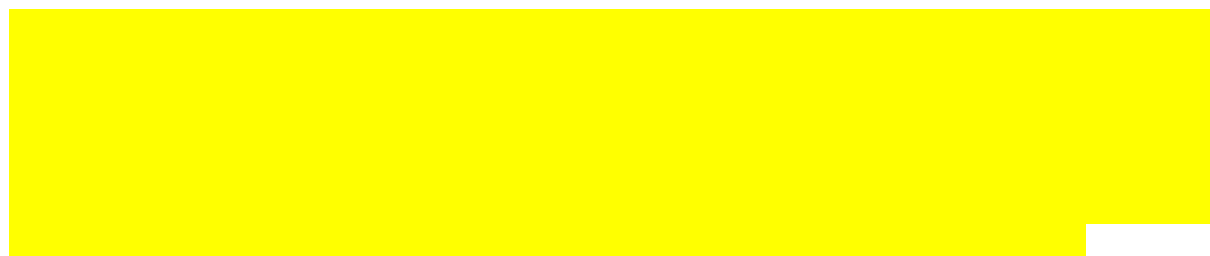
#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące aspekty:

- w badaniu Farkas 2017 nie było możliwości osobnej oceny napadów zagrażających życiu (obejmujących gardło, krtani lub jamę brzuszną), gdyż wyniki przedstawiono ogółem dla odnotowanych napadów (tylko u jednego chorego odnotowano 2 napady krtaniowe);
- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji; porównanie efektywności ikatybantu z efektywnością komparatorów (preparatów Berinert oraz Ruconest) przeprowadzono jedynie przez zestawienie wyników dla odpowiednich podgrup leczonych danym lekiem.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym jednego ostrego napadu HAE, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków stosowanych w leczeniu napadu HAE.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Firazyru [REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnego RSS dla leku Berinert.

W żadnym z wariantów przeprowadzonej analizy wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- brak danych pozwalających na oszacowanie masy ciała pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu ostrych napadów HAE w Polsce, a zatem brak możliwości precyzyjnego oszacowania zużycia leków;

- w analizie nie uwzględniono kosztów podania leków (niemniej uznaje się takie podejście za konserwatywne).

#### *Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

### **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. 2020 poz. 357 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Firazyru, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora (Berinert) wynosi:

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono tylko koszty leków, natomiast pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Wyniki analizy podstawowej [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyru (ikatybant) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w analizie przyjęto założenie o finansowaniu produktu leczniczego Ruconest, który obecnie nie jest refundowany;
- oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych epidemiologicznych.

#### Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA 2018);
- European Society for Immunodeficiencies (ESID 2020);
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA 2020);
- Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN 2019);
- German Association of Scientific Medical Societies (GASMS 2019);
- World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI 2018);
- Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK 2017);
- Hereditary Angioedema Association (HAEA 2016);
- French National Center for Angioedema (FNCA 2015).

Wytyczne wskazują, że leczenie ostrych napadów powinno być natychmiastowe, stosowane również w warunkach domowych. Przedstawione są możliwości leczenia napadów drogą dożylną i podskórną poprzez preparaty: substytuty inhibitora C1 składowej dopełniacza (Berinert, Cinryze) (dożylnie), podanie rekombinowanych C1 INH (Ruconest) (dożylnie) lub, rekomendowane ze względu na łatwość stosowania, zablokowanie receptora B2 stosując antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr) (podskórnym).

Leczenie napadów HAE należy rozpoczynać najszybciej, jak to jest możliwe, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych, gdyż stanowią one zagrożenie dla życia pacjenta.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (SMC 2018, AWMSG 2018) i jedną rekomendację negatywną (NCPE 2013). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów. Natomiast w rekomendacji negatywnej odradzono wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej z uwagi na brak danych dotyczących populacji pediatrycznej w 2013 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) jest finansowany w [ ] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [ ]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.827.2020.2.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1
2. Raport nr OT.4330.17.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1