



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ruconest (konestat alfa)  
we wskazaniu**

leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego  
u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat  
i starszych) z dziedzicznym obrzękiem  
naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem  
inhibitora esterazy C1

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4230.15.2021

Data ukończenia: 14 września 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pharming Group N.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pharming Group N.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pharming Group N.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAE</b>	nabyty obrzęk naczynioruchowy
<b>ACEi</b>	inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AOS</b>	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCIA</b>	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>C1-INH</b>	C1-inhibitor
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHAEN</b>	The Canadian Hereditary Angioedema Network
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESID</b>	European Society for Immunodeficiencies
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FLACC</b>	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability
<b>FPS-R</b>	Poprawiona skala bólu twarzy (Faces Pain Scale-Revised)
<b>GASMS</b>	German Association of Scientific Medical Societies
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAE</b>	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Stanów zdrowia
<b>IgE</b>	immunoglobuliny w klasie E
<b>IKA</b>	ikatybant
<b>IOS</b>	icatibant outcome survey
<b>KoA</b>	konestat alfa
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OLE</b>	przedłużona faza open-label
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pdC1-INH</b>	C1 inhibitor osoczo pochodny (ang. plasma-derived C1-inhibitor)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POZ</b>	Podstawowa Opieka Zdrowotna
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>rhC1-INH</b>	C1-inhibitor rekombinowany ludzki (ang. recombinant human C1-inhibitor)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SWIAD</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji świadczeń u pacjentów
<b>TEAE</b>	Treatment Emergent Adverse Event
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i>

	<p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>TEQ</b>	kwestionariusz oceny efektu terapeutycznego, specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego
<b>TTMS</b>	time to minimum symptoms
<b>TTSR</b>	time to initial symptom relief
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, 1292, 1559.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, 1292, 1559)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa
<b>WAO/EAACI</b>	World Allergy Organization/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	<p>wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji</p> <p>podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórcę wyrobów medycznych, jego autoryzowanego przedstawiciela, dystrybutora albo importera, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 186 i 1493 oraz z 2021 r. poz. 255), a także podmiot działający na rynku spożywczym</p>
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	30
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	30
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	34
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	38
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>39</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	41
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	42
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	48
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	51
4.1.5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii na podstawie przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	52
4.1.5.1. Badanie C1 1205-01 (Zuraw 2010, Riedl 2013) .....	52
4.1.5.2. Badanie C1 1310 (Riedl 2014, Li 2015) .....	57
4.1.5.3. Badanie Reshef 2019 .....	60
4.1.5.4. Badanie I.M.P.A.C.T.1/2 (Craig 2009, 2011, Schneider 2013) .....	63
4.1.5.5. Badanie FAST-3 (Lumry 2011, Lumry 2015) .....	65

4.1.5.6.	Badanie HGT-FIR-086 (Farkas 2017) .....	69
4.1.5.7.	Konestat alfa (Ruconest) vs osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i ikatybant (Firazyr) .....	71
4.1.6.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	72
4.1.6.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	72
4.1.6.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	73
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>74</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	74
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	74
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	74
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	74
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	76
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>78</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	85
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>94</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.07.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1196.2021.7.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Ruconest (conestatum alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m.,  
fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN 08718309680077
- Wnioskowane wskazanie:  
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Pharming Group N.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Holandia

Wnioskodawca:

Pharming Group N.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Holandia



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.07.2021 r., znak PLR.4500.1196.2021.7.KKL (data wpływu do AOTMiT 15.07.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ruconest (conestatum alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m., fioł. proszku + 1 fioł. rozp. + zestaw do podawania, EAN 08718309680077,

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 sierpnia 2021 r., znak OT.4230.15.2021.MKS.13. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 19 sierpnia 2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Analitycy Agencji zweryfikowali następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Ruconest (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA, Kraków 2020-2021
- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Ruconest (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Kraków 2020-2021
- [REDAKTOWANE], Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Centrum HTA, Kraków 2021
- [REDAKTOWANE], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, Centrum HTA, Kraków 2021
- [REDAKTOWANE], Stosowanie produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, Centrum HTA, Kraków 2021

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ruconest (conestatum alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m., fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN 08718309680077
<b>Kod ATC</b>	B06AC04 inne leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym
<b>Substancja czynna</b>	konestat alfa
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Masa ciała do 84 kg</u></p> <p>- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.</p> <p><u>Masa ciała 84 kg lub większa</u></p> <p>- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fio ki).</p> <p>W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.). U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 120 minut. U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 60 minut. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.</p>
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Konestat alfa jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 (rhC1-INH) wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików. Aktywność 1 jednostki konestatu alfa jest określana jako równoważnik aktywności hamującej esterazę C1 obecną w 1 ml zebranego zwykłego osocza.</p> <p>Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH.</p> <p>C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe in vitro: aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIa i czynnik XIIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego.</p> <p>Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE 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 HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny.</p>

Źródło: ChPL Ruconest

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, pozwolenie nr EU/1/10/641/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych. Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby podczas wprowadzania produktu do obrotu wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Ruconest, zostali zaopatrzeni w pakiet szkoleniowy. Stosowanie produktu leczniczego Ruconest dopuszczalne jest tylko w przypadku ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Do obowiązku lekarza należy udzielenie pacjentowi lub opiekunowi instrukcji oraz zapewnienie przeszkolenia na temat podawania produktu w warunkach poza gabinetem lekarskim. Konieczność prowadzenia dziennika w celu dokumentowania każdorazowego leczenia w domu (data, godzina przyjęcia, seria, dawka, odpowiedź na leczenie, wszelkie działania niepożądane) i przynoszenia go na każdą wizytę

Źródło: ChPL Ruconest

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 roku</b>	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.  <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 kal kreiny lub bloker receptora bradykininy. Rada uważa, że w tych wskazaniach program lekowy jest zbyt trudny do realizacji.
<b>Rekomendacja nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b>	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).  <u>Uzasadnienie rekomendacji Prezesa Agencji:</u> 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.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	wnioskodawca nie proponuje instrumentu dzielenia ryzyka

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
--	---

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wydaje się jednak, że Ruconest powinien być ewentualnie refundowany w takim samym wskazaniu co aktualnie znajdujący się na liście Firazyry, tj. leczenie ostrych, zagrożających życiu napadów obrzęku naczyń ruchomych u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

W opinii wnioskodawcy za utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają: inne wskazania rejestracyjne konestatu alfa w porównaniu z ludzkim inhibitorem esterazy C1 (ludzki inhibitor esterazy C1 zarejestrowany dodatkowo w leczeniu i przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym); odmienny mechanizm działania i wynikające z tego inne działanie terapeutyczne względem ikatybantu; nieznacznie odmienny profil populacji docelowej względem komparatorów: umieszczenie leków stosowanych w chorobie ultraradziej we wspólnej grupie limitowej powodowałoby ograniczenie dostępności niektórych z tych opcji; brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej stosowania konestatu alfa oraz aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych; praktyka Ministerstwa Zdrowia dotycząca refundacji każdej substancji stosowanej w analizowanym wskazaniu (ikatybant, ludzki inhibitor esterazy C1) w ramach osobnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 UoR do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający [...] inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [...], przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie ulega wątpliwości, że skuteczność ikatybantu i konestatu alfa mimo różnych dróg podania jest podobna. Mechanizm obydwu z analizowanych substancji czynnych, mimo różnych miejsc wpływu prowadzi do uzyskania takiego samego wyniku klinicznego, rozumianego jako ustąpienie objawów HAE u pacjentów doświadczających napadów. Ewentualna refundacja w ramach wspólnej grupy limitowej powinna odbywać w tym samym wskazaniu, tj. w leczeniu napadów, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta.

Analitycy Agencji wobec wyników przeprowadzonego w toku prac badania rzeczywistej praktyki klinicznej zwracają uwagę na możliwość rozpatrzenia zmiany kategorii dostępności refundacyjnej z kategorii dostępności w aptece na receptę na kategorię wspólnego programu lekowego. Uwagę analityków zwróciła wysoka heterogeniczność częstości leczonych u pacjentów napadów HAE oraz ilość opakowań jednostkowych

realizowanych przez pacjentów w ramach pojedynczej recepty. Istotnym elementem byłoby również wprowadzenie elementu monitorowania i oceny skuteczności technologii, których cena sięga kilku tysięcy złotych a średni koszt leczenia pojedynczego napadu ponoszony przez płatnika publicznego w 2020 r. wyniósł 10 120,01 zł. Z uwagi na charakter choroby – choroba rzadka, której przebieg zaostrza się u nie więcej niż 300 pacjentów rocznie – zasadnym byłoby utworzenie ośrodków referencyjnych tworzących model optymalizacji opieki nad pacjentami, włączając ich do bazy programu funkcjonującego od dnia 1 września 2021 r. B.122 pn.: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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.

Źródło: Szczeklik 2018 za OT.4330.17.2020

### Klasyfikacja

**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.

Źródło: Szczeklik 2018 za OT.4330.17.2020

### Epidemiologia

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.

Źródło: Takeda 2020 za OT.4330.17.2020

### Rokowanie

Objawy zwykle ustępują bez szkody, ale obrzęk naczynioruchowy krtani i /lub tchawicy może powodować szybkie uduszenie i pozostaje główną przyczyną śmiertelności. 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 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.

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym, 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 związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp. (Szczeklik 2014) Chorzy na HAE spotykają się z trudnościami w znalezieniu zatrudnienia oraz koniecznością stosunkowo częstych nieobecności w pracy w związku z występowaniem obrzęku, co również przekłada się na obniżenie jakości życia u tych osób.

Źródło: Ebo 2010, Szczeklik 2018 za OT.4330.17.2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac nad analizą przeprowadzono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o dane gromadzone w bazach płatnika publicznego – NFZ. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy, jak również brak opracowań dotyczących epidemiologii HAE w Polsce oraz szczegółowych danych dotyczących częstości napadów kwalifikujących się do leczenia analizowaną technologią jak i zidentyfikowanymi technologiami alternatywnymi. Prace przeprowadzono w następujący sposób: określono zakres gromadzonych danych w bazach SWIAD (centralna baza świadczeń) oraz LEK (centralna baza refundacji aptecznej), który obejmował rok sprawozdawczy, identyfikator pacjenta, wiek (data urodzenia pacjenta), płeć, datę realizacji recepty na zadane kody EAN (05909990740635 Firazyr; 05909991213053 Berinert 1500; 05909990713639 Berinert 500; 05909990796090 Ruconest; 08718309680008 Ruconest), ilość opakowań wykupionych na daną receptą, wartość transakcji, kwota refundacji, zrealizowane świadczenia u pacjentów, rozumiane jako produkt kontraktowy i jednostkowy, datę początkową i końcową wykonywania świadczeń, rodzaj świadczeń oraz sprawozdane kody ICD-10 podczas wykonywania świadczeń z rozróżnieniem na rozpoznania główne i współistniejące. Na podstawie tak gromadzonych danych określono ścieżkę terapeutyczną pacjentów z napadami wrodzonego obrzęku naczyń ruchomym, charakterystykę leczonej populacji, wykorzystanie zasobów oraz całkowitą kwotę refundacji.

#### Liczebność populacji

Z uwagi na ewolucję wskazań refundacyjnych, w których z biegiem lat rozróżniono populację pediatryczną oraz dorosłych populację leczoną w Polsce zliczano w podgrupach ze względu na płeć oraz kategorię wiekową.

**Tabela 6. Liczebność populacji korzystającej z refundacji produktów leczniczych zawierających ikatybant, C1-inh, konestat alfa, u których zrealizowano co najmniej jedną receptę na przestrzeni lat 2013-2020**

Suma	Populacja ogółem		Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	K	M	Łącznie	K	M	Łącznie	K	M
<b>423</b>	284	139	<b>72</b>	43	29	<b>351</b>	241	110
<b>100,00%</b>	67,14%	32,86%	<b>17,02%</b>	59,72%	40,28%	<b>82,98%</b>	68,66%	31,34%

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu 8 lat obowiązywania decyzji refundacyjnych dla pacjentów z napadami dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomym łącznie leczono 423 pacjentów, z których 72 (17%) rozpoczęło leczenie przed ukończeniem 18 roku życia. Większość, stanowiącą 83% pacjentów stanowili dorośli. W populacji ogólnej jak i w populacji poszczególnych kategorii wiekowych przewagę stanowiły kobiety, których leczono dwukrotnie więcej niż mężczyzn.

Analizę liczebności przeprowadzono również z rozróżnieniem roku, w którym pacjenci pierwszy raz realizowali recepty na leki refundowane.

**Tabela 7. Liczba pacjentów realizujących pierwszą receptę na produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa, w podziale na rok sprawozdawczy – tempo włączania nowych pacjentów**

Rok	Suma	Populacja ogółem		Populacja pediatryczna		Populacja dorosłych	
		K	M	K	M	K	M
2013	80	55	25	1	1	54	24
2014	81	53	28	9	3	44	25
2015	67	47	20	9	8	38	12
2016	54	40	14	8	4	32	10
2017	49	28	21	1	4	27	17
2018	39	25	14	7	3	18	11
2019	36	23	13	6	6	17	7
2020	17	13	4	2	0	11	4
<b>SUMA</b>		<b>423</b>		<b>72</b>		<b>351</b>	

Wykazano, że największe obciążenie przy włączeniu nowych pacjentów w leczeniu napadów obrzęku naczynioruchowego miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnych. Kolejne lata wiązały się z coraz mniejszą liczbą pacjentów, u których realizowano pierwszorazowe recepty na produkty lecznicze w HAE. Średnia roczna liczba nowych pacjentów wyniosła 53 osoby, zauważalne jest, że w 2020 roku odnotowano najmniejszą liczbę nowych pacjentów. Taka sytuacja może być związana z wysyceniem populacji docelowej – objęcie leczeniem wszystkich pacjentów z HAE z jednoczesną niską liczbą nowodiagnostowanych pacjentów wymagających leczenia.

Dla zdefiniowanej populacji określono również wiek na podstawie przygotowanego zestawu danych.

**Tabela 8. Charakterystyka leczonej populacji – wiek pacjentów, w podziale na lata leczenia**

Rok	Suma	X ± SD (95% CI)	M	min	max
<b>Łącznie</b>	423	36,66 ± 18,72 (34,88; 38,44)	35	1	80
<b>2013</b>	80	40,24 ± 16,49 (36,63; 43,85)	38	11	79
<b>2014</b>	146	38,93 ± 17,47 (36,1; 41,76)	37	2	80
<b>2015</b>	177	36,69 ± 16,85 (34,21; 39,17)	34	5	80
<b>2016</b>	209	38,97 ± 17,24 (36,63; 41,31)	36	1	81
<b>2017</b>	233	39,85 ± 16,83 (37,69; 42,01)	36	2	83
<b>2018</b>	260	38,74 ± 17,48 (36,62; 40,86)	36	2	82
<b>2019</b>	282	39,68 ± 17,72 (37,61; 41,75)	37	2	85
<b>2020</b>	278	41,35 ± 17,18 (39,33; 43,37)	39	4	86

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla  $\alpha=0,05$ ; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Suma pacjentów w kolumnie poza pierwszym wierszem oznaczającym wszystkich leczonych pacjentów, oznacza łączną liczbę pacjentów leczonych w ciągu danego roku – zarówno pacjentów korzystających pierwszorazowo jak i pacjentów leczonych systematycznie. Rok 2020 był pierwszym rokiem od początku refundacji, w którym odnotowano spadek liczby pacjentów korzystających z refundacji analizowanych produktów leczniczych.

Mediana wieku pacjentów dla całej grupy wyniosła 35 lat, z uwzględnieniem lat sprawozdawczych mediana wahała się od 34 do 39 lat. Najmłodszy leczony pacjent miał rok (dziewczynka z rozpoznaniem D84.1, u której zrefundowano w dniu 03.02.2016 r. jedno opakowanie produktu Berinert 500 przepisane podczas wizyty ambulatoryjnej w dniu 20.01.2016 r. z rodzaju świadczenie w zakresie alergologii dla dzieci realizującej produkt W13, był to jedyny rekord odnotowany dla tego pacjenta), najstarszy pacjent, który był leczony z powodu HAE miał 86 lat – 80 lat podczas realizacji pierwszej recepty (mężczyzna z rozpoznaniem D84, który realizował recepty między 12.12.2013 r. a 10.04.2020 r., wszystkie recepty dotyczyły produktu leczniczego Ruconest - dwa numery EAN, łącznie leczono prawdopodobnie 14 napadów HAE). Średni wiek pacjentów wyniósł  $36,66 \pm 18,72$  lat.

Szczegółową analizę leczonej populacji przeprowadzono dla populacji pacjentów leczonych w 2020 roku.

**Tabela 9. Charakterystyka leczonej populacji – wiek pacjentów, rok 2020**

Kategoria wiekowa	Płeć	Suma	X ± SD (95% CI)	M	min	max
ogółem	K	190	42,34 ± 16,92 (39,93; 44,75)	40	4	79
	M	88	39,19 ± 17,65 (35,5; 42,88)	38	5	86
dzieci	K	12	11,58 ± 4,06 (9,28; 13,88)	12,5	4	16
	M	8	11,00 ± 5,07 (7,49; 14,51)	12,5	5	16
dorośli	K	178	44,42 ± 15,37 (42,16; 46,68)	42	18	79
	M	80	42,01 ± 15,88 (38,53; 45,49)	39	19	86

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla  $\alpha=0,05$ ; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Charakterystyka pacjentów leczonych w 2020 roku była zbliżona do populacji całkowitej leczonej na przestrzeni lat 2013-2020. W populacji pediatrycznej średni wiek pacjentów wyniósł około 11 lat, mediana 12,5 roku, z zakresem 4-16 lat. W populacji dorosłej średni wiek różnił się o dwa lata między kobietami a mężczyznami, 44,4 roku życia w przypadku kobiet, 42 lata u mężczyzn, mediany wyniosły odpowiednio 42 oraz 39 lat z zakresem między 18 a 86 rokiem życia.

### Liczba leczonych napadów

W związku z charakterystyką analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest wrodzony obrzęk naczynioruchowy oraz w celu weryfikacji założeń przedstawionych w analizach wnioskodawcy podjęto próbę oszacowania liczby leczonych napadów u pacjentów. W tym celu przeliczono liczby refundowanych opakowań w ramach pojedynczych recept na liczbę napadów, które zdefiniowano w oparciu o zapisy charakterystyk produktów leczniczych. Formuły zliczającej nie rozróżniano ze względu na kategorię wiekową pacjentów z uwagi na brak takiej konieczności –recepty były na pojedyncze opakowania.

Zgodnie z ChPL Firazyr zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie podskórne w większości przypadków wystarczające do leczenia epizodu napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu Firazyr. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie produktu Firazyr. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia produktu Firazyr w okresie 24 godzin. Na potrzeby analizy bazy danych przyjęto, że w przypadku realizacji w ramach pojedynczej recepty >2 opakowań produktu leczniczego Firazyr u pacjenta prawdopodobnie wystąpił kolejny napad wymagający leczenia. W przypadku ChPL Berinert dla ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego przyjęto dawkę 20 j.m./kg m.c. pojedyncze opakowanie 1500 U wystarcza na leczenie napadu u pacjenta o maksymalnej masie ciała 75 kg, z kolei pojedyncze opakowanie 500 u wystarcza na leczenie pacjenta do 25 kg masy ciała. Mając na uwadze powyższe zapisy przyjęto że realizacja recepty na >2 lub >6 opakowań oznacza konieczność leczenia kolejnego epizodu napadu. Leczenie produktem leczniczym Ruconest zależne jest od masy ciała pacjentów, w przypadku osób do 84 kg zalecane jest stosowanie jednego wstrzyknięcia w dawce 50 j.m./kg m.c. w przypadku pacjentów o wyższej masie zaleca się podanie dwóch fiolek – 4200 U. przyjęto, że realizacja recepty na Ruconest w ilości >2 opakowań oznacza zabezpieczenie kolejnego napadu.



**Tabela 10. Liczba leczonych napadów w populacji korzystającej z refundacji produktów leczniczych zawierających ikatybant, C1-inh, konestat alfa, u których zrealizowano co najmniej jedną receptę na przestrzeni lat 2013-2020**

Suma	Populacja ogółem		Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	K	M	Łącznie	K	M	Łącznie	K	M
<b>14 073</b>	10 956,00	3 116,50	<b>511,33</b>	348,83	162,50	<b>13 556,67</b>	10 607,17	2 954,00
<b>100,00%</b>	77,85%	22,15%	<b>3,63%</b>	68,22%	31,78%	<b>96,37%</b>	78,22%	21,78%

Biorąc pod uwagę liczbę leczonych napadów, zdecydowanie częściej leczono pacjentów dorosłych, u których odnotowano 96% napadów, zgodnie z opisaną metodologią opracowaną w oparciu o ChPL analizowanych technologii – Firazyr, Berinert, Ruconest.

**Tabela 11. Liczba leczonych napadów u pacjentów realizujących pierwszą receptę na produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa, w podziale na rok sprawozdawczy – tempo włączania nowych pacjentów**

Rok	Suma	Populacja ogółem		Populacja pediatryczna		Populacja dorosłych	
		K	M	K	M	K	M
<b>2013</b>	<b>271</b>	184	88	6	1	178	87
<b>2014</b>	<b>497</b>	381	117	20	3	361	114
<b>2015</b>	<b>909</b>	689	220	28	14	661	206
<b>2016</b>	<b>1 489</b>	1 171	318	53	18	1 118	300
<b>2017</b>	<b>1 765</b>	1 374	391	61	31	1 313	360
<b>2018</b>	<b>2 219</b>	1 712	507	73	57	1 639	450
<b>2019</b>	<b>3 223</b>	2 503	720	69	20	2 434	700
<b>2020</b>	<b>3 701</b>	2 943	758	38	19	2 905	739
<b>SUMA</b>		<b>14 073</b>		<b>511</b>		<b>13 561</b>	

Analiza danych wykazała, że z roku na rok liczba leczonych napadów wykazywała trend wzrostowy. Mając na uwadze, że do leczenia kwalifikowano coraz mniej pacjentów pierwszorazowych oraz że 2020 był pierwszym rokiem od początku refundacji, w którym odnotowano spadek łącznej liczby pacjentów korzystających z refundacji analizowanych produktów leczniczych, zasadność udzielenia refundacji pacjentom z analizowanej grupy wzbudza pewne wątpliwości.

Przeprowadzono również przeliczenia wartości średnich w ujęciu pacjenta, roku i miesiąca.

**Tabela 12. Charakterystyka leczonej populacji – średnia liczba leczonych napadów HAE**

Rok	X ± SD (95% CI)	M	min	max
średnio leczonych napadów na pacjenta	33,26 ± 71,44 (26,45; 40,07)	9	1	790,33
średnio leczonych napadów rocznie	8,27 ± 15,69 (7,51; 9,03)	3	1	189,00
średnio leczonych napadów miesięcznie	0,69 ± 1,31 (0,47; 0,91)	0,25	0,08	15,75

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla  $\alpha=0,05$ ; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Analizując indywidualne dane z poziomu pacjenta dla populacji korzystającej z refundacji trzech produktów leczniczych finansowanych w leczeniu napadu obrzęku naczynioruchowego określono, że mediana napadów

wymagających leczenia wyniosła 9 z zakresem 1-790 w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta. Przeliczając dane dotyczące napadów leczonych w ciągu każdego roku dla każdego pacjenta wykazano, że mediana leczonych napadów w ciągu roku wyniosła 3 z zakresem 1-189. Według danych rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów nie powinien występować średnio więcej niż jeden napad miesięcznie.

### Refundacja – kwota i udziały w rynku

Dane dotyczące zużycia zasobów przedstawiono z różnych perspektyw – liczby opakowań zrefundowanych w podziale na lata sprawozdawcze oraz kategorię wiekową pacjentów, całkowitą wartość refundacji w podziale na lata, zestawienie średniego kosztu leczenia pojedynczego napadu, liczby leczonych epizodów w przeliczeniu na napad, liczby rodzajów recept.

W celu właściwej interpretacji danych przedstawiono również analizę sytuacji refundacyjnej w postaci tabelarycznego zestawienia okresu obowiązywania decyzji administracyjnych wraz z zakresem objętych refundacją wskazań.

**Tabela 13. Sytuacja refundacyjna – produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa**

<b>Firazyr</b>	01.07.2015	01.07.2017	01.07.2018	01.09.2020	01.07.2021
	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1				Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1
<b>Berinert 1500</b>	01.11.2015	01.11.2017	01.11.2020		
	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)				
<b>Berinert 500</b>	01.03.2013	01.03.2016	01.03.2018	01.03.2021	
	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)				
<b>Ruconest (I)</b>	01.03.2013	01.03.2015	01.03.2017		
	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną				
<b>Ruconest (II)</b>	01.11.2019				
	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną				

Konstrukcja wskazania refundacyjnego dla analizowanych produktów leczniczych wskazuje, że produkty Berinert mogą być stosowane zarówno w leczeniu jak i profilaktyce napadów, Firazyr i Ruconest do stosowania podczas napadów. Różnice dotyczą definicji określających lokalizację napadów w przypadku Berinertu i Ruconestu, z kolei wskazanie dla firazyru obejmuje konkretny typ HAE, wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1. Kategoria wiekowa do zastosowania została wskazana w zapisach dla Firazyru, początkowo wskazanie obejmowało refundację wyłącznie u chorych dorosłych, od lipca 2021 r. rozszerzono wskazanie o dzieci od 2 roku życia, pozostałe produkty lecznicze nie precyzują pod tym względem pacjenta. Wątpliwości wzbudza fakt, że jak dotąd nie określono szczegółowych warunków refundacji, definicji ataku zagrażającego życiu lub ośrodków mających zapewnić kadrę z odpowiednią wiedzą, umiejętnościami i kompetencjami do przepisywania leków dla pacjentów z chorobą rzadką jaką jest dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Nie określono również czy monitorowane są efekty terapeutyczne oraz bezpieczeństwo stosowania opcji terapeutycznych, co byłoby zasadne z punktu widzenia prowadzenia racjonalnej polityki lekowej państwa.

**Tabela 14. Liczba leczonych napadów oraz liczba zrefundowanych opakowań u pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa, udział technologii w rynku w ujęciu leczonych napadów oraz rozliczonych jednostek DDD**

	Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Berinert razem	Ruconest (I)	Ruconest (II)	Ruconest razem
Liczba opakowań	7 773,00	7 368,00	9 350,00	16 712,00	2 085,00	250,00	2 335,00
Liczba leczonych napadów	5 811,50	4 632,00	2 371,00	7 003,50	1 114,00	143,50	1 257,50
Udział technologii w leczeniu napadów	41,30%	32,92%	16,85%	49,77%	7,92%	1,02%	8,94%
Liczba DDD wg WHO	30,00	1 400,00	1 400,00	1 400,00	3 500,00	3 500,00	3 500,00
Liczba jednostek w opakowaniu	30,00	1 500,00	500,00		2 100,00	2 100,00	
Mnożnik	1,00	0,93	2,80		1,67	1,67	
Suma DDD	7 773,00	7 894,29	3 339,29	11 233,57	1 251,00	150,00	1 401,60
Udział technologii w przeliczeniu na DDD	38,09%	38,68%	16,36%	55,05%	6,13%	0,74%	6,87%

Wykazano, że przyjęta metodologia zliczania leczonych napadów na poziomie indywidualnych danych pacjenta pozwala na uzyskanie wyników podobnych do przeliczeń z wykorzystaniem DDD, mimo że różnice w podejściu są istotnie różne. Technologia o największym udziale w rynku jest Berinert, którego udział stanowi 50% w liczbie leczonych napadów (Uwaga! Obliczenia nie uwzględniają napadów leczonych dwiema lub więcej technologiami równocześnie, dane przedstawione w dalszej części analizy) oraz 55% w liczbie leczonych DDD. Drugie miejsce rozpowszechnienia stanowi Firazyr z udziałem odpowiednio 41% oraz 38%. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, Ruconest pomimo okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej równego Berinert 500 nie jest preferowaną opcją terapeutyczną wśród polskich pacjentów z udziałem odpowiednio 9% oraz 7%.

Analizy zużycia zasobów przeprowadzono z rozróżnieniem roku sprawozdawczego oraz kategorii wiekowej.

**Tabela 15. Liczba zrefundowanych opakowań u pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa, w podziale na rok sprawozdawczy i kategorie wiekowe**

Rok	Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Ruconest (I)	Ruconest (II)
<b>Populacja ogólna</b>					
2013	18	0	0	484	0
2014	0	0	862	409	0
2015	277	0	1819	194	0
2016	845	456	1985	146	0
2017	955	1436	801	135	0
2018	1292	1605	931	182	0
2019	2067	1373	1602	531	46
2020	2317	2492	1350	0	204
<b>Suma</b>	<b>7771</b>	<b>7362</b>	<b>9350</b>	<b>2081</b>	<b>250</b>

Rok	Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Ruconest (I)	Ruconest (II)
<b>Populacja pediatryczna</b>					
2013	0	0	0	14	0
2014	0	0	40	0	0
2015	2	0	97	0	0
2016	9	3	161	0	0
2017	2	50	163	0	0
2018	7	66	223	0	0
2019	4	4	188	2	0
2020	1	17	116	0	0
<b>Suma</b>	<b>25</b>	<b>140</b>	<b>988</b>	<b>16</b>	<b>0</b>
<b>Populacja dorosłych</b>					
2013	18	0	0	470	0
2014	0	0	822	409	0
2015	275	0	1722	194	0
2016	836	453	1824	146	0
2017	953	1386	638	135	0
2018	1285	1539	708	182	0
2019	2063	1369	1414	529	46
2020	2316	2475	1234	0	204
<b>Suma</b>	<b>7746</b>	<b>7222</b>	<b>8362</b>	<b>2065</b>	<b>250</b>

W populacji pediatrycznej refundowano głównie Berinert 500 oraz Berinert 1500. Zastanawiającym z punktu widzenia wskazań refundacyjnych jest fakt refundacji 25 opakowań Firazyru u dzieci, począwszy od roku 2015. Zaledwie 16 opakowań zrefundowanych w populacji dzieci stanowił Ruconest. W populacji dorosłych zauważalny jest dynamiczny trend przejmowania rynku przez Firazyr, który został rozliczony wg bazy NFZ w roku 2013, dwa lata przed wejściem w życie decyzji administracyjnej. Rok 2020 jest pierwszym, w których odnotowano zmniejszenie liczby zrefundowanych opakowań Berinert 500.

Zgodnie z metodologią analizowano również łączny wpływ na budżet płatnika publicznego oraz wartość refundacji poszczególnych technologii medycznych w podziale na lata.

**Tabela 16. Kwota refundacji produktów leczniczych zawierających ikatybant, C1-inh, konestat alfa, w podziale na rok**

Rok	Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Ruconest (I)	Ruconest (II)
2013	171 756,24 zł	-	-	1 975 779,96 zł	-
2014	-	-	2 111 759,43 zł	1 653 959,19 zł	-
2015	2 255 804,90 zł	-	4 411 056,81 zł	730 439,89 zł	-
2016	6 881 426,50 zł	3 214 203,89 zł	4 710 696,47 zł	540 121,16 zł	-
2017	7 777 233,50 zł	10 121 918,84 zł	1 880 115,21 zł	485 811,96 zł	-
2018	9 838 460,68 zł	11 313 147,45 zł	2 185 252,51 zł	648 016,46 zł	-
2019	14 952 636,66 zł	9 677 851,37 zł	3 760 230,42 zł	1 890 641,43 zł	162 252,58 zł
2020	15 416 705,38 zł	17 565 335,48 zł	3 168 733,50 zł	-	719 554,92 zł
Suma	57 294 023,86 zł	51 892 457,03 zł	22 227 844,35 zł	7 924 770,05 zł	881 807,50 zł
	<b>140 220 902,79 zł</b>				

Łączny wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji produktów leczniczych w leczeniu i/lub zapobieganiu napadów obrzęku naczynioruchowego na przestrzeni lat 2013-2020 wyniósł 140 mln zł. Odnotowano coroczny wzrost łącznej kwoty refundacji o od 18% w ujęciu 2017/2018 do 107% w ujęciu 2015/2016. W roku 2020 łączna kwota refundacji wyniosła 36 870 329,28 zł z czego 42% to refundacja produktu leczniczego Firazyr, 56% to dwie prezentacje produktu Berinert, 2% stanowiła kwota refundacji produktu leczniczego Ruconest.

Analizowano również poziom cen za opakowanie jednostkowe, w tym celu zestawiono wszystkie unikatowe wartości dla poszczególnych produktów leczniczych.

**Tabela 17. Poziom cen produktów leczniczych zawierających ikatybant, C1-inh, konestat alfa**

Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Ruconest (I)	Ruconest (II)
5 431,80 zł		2 347,21 zł		
7 233,98 zł		2 366,43 zł		
8 143,70 zł		2 424,99 zł	3 560,53 zł	
8 560,87 zł	7 048,69 zł	4 018,86 zł	3 699,46 zł	3 527,23 zł
9 812,42 zł	7 048,70 zł	4 037,17 zł	4 043,91 zł	
9 881,68 zł		4 076,46 zł	4 082,19 zł	
9 990,16 zł		4 175,53 zł		
10 446,08 zł				

Największym zakresem zmienności charakteryzowała się cena jednostkowa produktu leczniczego Firazyr niemal dwukrotność ceny najniższej stanowiła cena najwyższa, podobnie w przypadku produktu Berinert 500.

Oszacowano również średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie pojedynczego napadu HAE w zależności od roku sprawozdawczego.

**Tabela 18. Koszt w przeliczeniu na pojedynczy napad, w podziale na rok**

Rok	Suma	X ± SD (95% CI) [zł]	M	min	max
<b>Łącznie</b>	14 068	8 215,91 ± 2 989,79 (8 166,5; 8 265,32)	7 937,38 zł	2 347,21 zł	22 241,08 zł
<b>2013</b>	271,00	7 695,75 ± 1 407,9 (7 528,13; 7 863,37)	8 164,38 zł	4 082,19 zł	10 446,08 zł
<b>2014</b>	497,17	7 395,02 ± 3 181,48 (7 115,32; 7 674,72)	7 274,97 zł	2 424,99 zł	24 249,90 zł
<b>2015</b>	908,83	7 837,03 ± 3 430,96 (7 613,87; 8 060,19)	7 398,92 zł	2 424,99 zł	22 693,64 zł
<b>2016</b>	1 489,00	9 563,42 ± 4 457,03 (9 337,04; 9 789,8)	8 143,70 zł	2 347,21 zł	30 384,80 zł
<b>2017</b>	1 764,50	11 020,09 ± 5 019,35 (10 785,86; 11 254,32)	9 388,84 zł	2 347,21 zł	31 479,79 zł
<b>2018</b>	2 212,67	10 439,5 ± 4 890,1 (10 235,71; 10 643,29)	8 143,70 zł	2 347,21 zł	33 387,99 zł
<b>2019</b>	3 233,67	9 468,34 ± 4 400,62 (9 316,65; 9 620,03)	7 233,98 zł	2 347,21 zł	35 799,32 zł
<b>2020</b>	3 722,17	10 120,01 ± 4 720,4 (9 968,36; 10 271,66)	7 233,98 zł	2 347,21 zł	35 799,32 zł

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla  $\alpha=0,05$ ; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Analizując poszczególne jednostki napadowe wykazano, że średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego z 14 tys. napadów zdefiniowanych w pozyskanej bazie wyniósł 8 215,91 zł. Zauważalny jest wysoki zakres zmienności kosztów, wynikający bezpośrednio z faktu, że pojedyncze recepty realizowane przez pacjentów zawierały kilkanaście lub kilkadziesiąt analizowanych opakowań produktów leczniczych. Minimalny koszt na leczenie pojedynczego napadu określono na około 2 tys zł z kolei wartości maksymalne dochodzą do 36 tys zł (wynika to z przeliczeń opakowań jednostkowych na jednostki napadowe zgodnie z przyjętą metodologią). Najwyższy średni koszt napadu odnotowano dla roku 2017, w którym leczono prawie 1,8 tys napadów. W 2020 roku odnotowano 3722 napady, których średni koszt leczenia wyniósł ponad 10 tys zł.

Oszacowano również udziały technologii w poszczególnych latach i kategoriach wiekowych uwzględniając leczone napady HAE.

**Tabela 19. Liczba leczonych napadów oraz udział technologii u pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające ikatybant, C1-inh, konestat alfa, w podziale na rok sprawozdawczy i kategorie wiekowe**

Rok	Firazyr		Berinert 1500	Berinert 500	Berinert	Ruconest (I)	Ruconest (II)	Ruconest
<b>Populacja ogólna</b>								
<b>2013</b>	18	<b>6,64%</b>	0	0	<b>0,00%</b>	253	0	<b>93,36%</b>
<b>2014</b>	0	<b>0,00%</b>	0	281	<b>56,45%</b>	217	0	<b>43,55%</b>
<b>2015</b>	263	<b>28,94%</b>	0	539	<b>59,29%</b>	107	0	<b>11,77%</b>
<b>2016</b>	609	<b>40,87%</b>	324	462	<b>52,72%</b>	96	0	<b>6,41%</b>
<b>2017</b>	530	<b>30,02%</b>	934	234	<b>66,13%</b>	68	0	<b>3,85%</b>
<b>2018</b>	911	<b>41,08%</b>	984	233	<b>54,88%</b>	90	0	<b>4,04%</b>
<b>2019</b>	1679	<b>51,92%</b>	883	360	<b>38,41%</b>	289	24	<b>9,66%</b>
<b>2020</b>	1805	<b>48,49%</b>	1534	264	<b>48,30%</b>	0	120	<b>3,21%</b>
<b>Suma</b>	5814,5		4657,5	2371		1118	143,5	

Rok	Firazyr	Berinert 1500	Berinert 500	Berinert	Ruconest (I)	Ruconest (II)	Ruconest	
<b>Populacja pediatryczna</b>								
2013	0	0,00%	0	0	0,00%	7	0	100,00%
2014	0	0,00%	0	23	100,00%	0	0	0,00%
2015	2	4,76%	0	40	95,24%	0	0	0,00%
2016	9	12,68%	3	59	87,32%	0	0	0,00%
2017	2	2,18%	26	64	97,82%	0	0	0,00%
2018	7	5,38%	36	87	94,62%	0	0	0,00%
2019	4	4,48%	3	81	94,40%	1	0	1,12%
2020	1	1,75%	12	44	98,25%	0	0	0,00%
Suma	25		80	399		8	0	
<b>Populacja dorosłych</b>								
2013	18	6,82%	0	0	0,00%	246	0	93,18%
2014	0	0,00%	0	258	54,34%	217	0	45,66%
2015	261	30,11%	0	499	57,55%	107	0	12,34%
2016	600	42,28%	321	403	50,99%	96	0	6,73%
2017	528	31,55%	909	169	64,39%	68	0	4,06%
2018	904	43,31%	948	146	52,40%	90	0	4,29%
2019	1675	53,27%	880	278	36,82%	288	24	9,91%
2020	1804	49,22%	1522	220	47,52%	0	120	3,26%
suma	5789,5		4578	1972		1110	143,5	

Analizując udziały technologii w leczeniu napadów obrzęku naczyń ruchowego pod względem kategorii wiekowych populacji, uwagę zwraca fakt, że w populacji pediatrycznej leczenie napadów zdominowane jest przez Berinert. W 2020 roku, żaden z pacjentów pediatrycznych nie był leczony Ruconestem. Leczenie napadów populacji dorosłych było zróżnicowane, począwszy od 2019 roku dominującą technologią jest Firazyr. W 2020 r. Ruconest był refundowany pod innym numerem EAN, udział stanowił 3,3%.

### Refundacja – realizacja recept, typ i rodzaj rozliczonych świadczeń

Recepty wystawione na refundowane produkty lecznicze zawierające ikatybant, konestat alfa oraz C1-inh były realizowane w ciągu średnio 8 dni, w przypadku 1 384 recept czas realizacji był w trybie nagłym – 0 dni. Maksymalny czas realizacji wyniósł 98 dni, mediana dla całej grupy pacjentów wyniosła 5 dni.

W toku prac wykazano, że część recept realizowana jest na dwie lub wszystkie trzy technologie medyczne – pacjent wykupuje po dwa opakowania jednostkowe każdej lub stosuje różne kombinacje i schematy terapeutyczne. Zdarzały się również sytuacje, że u pewnej grupy pacjentów realizowano recepty co kilka dni, w ramach których było np. 20 opakowań produktu leczniczego Firazyr i 10 opakowań produktu leczniczego Berinert 1500. Ekstremalne sytuacje zostały weryfikowane na kilku poziomach, w uzasadnionych przypadkach podjęto sporządzenie zawiadomienia w celu wyjaśnienia wątpliwości.

Zdefiniowano 7 rodzajów realizowanych recept przez pacjentów

- **B** – recepty na produkt leczniczy Berinert niezależnie od liczby jednostek,
- **BR** – recepty w ramach których refundowano Berinert wraz z Ruconestem,
- **F** – recepty na produkt leczniczy Firazyr,
- **FB** – recepty na Firazyr z Berinertem (*prawdopodobnie jako lek ratunkowy*),
- **FBR** – recepty w ramach których realizowano zarówno jednostki Firazyru, Berinertu jak i Ruconestu (*brak uzasadnienia*),
- **FR** – recepty na Firazyr i Ruconest (*brak uzasadnienia*),
- **R** – recepty w ramach których realizowano wyłącznie opakowania produktu leczniczego Ruconest.

**Tabela 20. Typ zrealizowanych recept u pacjentów w podziale na rok sprawozdawczy i kategorie wiekowe**

	B	BR	F	FB	FBR	FR	R
<b>Populacja ogólna</b>							
<b>2013</b>	0	0	6	0	0	0	168
<b>2014</b>	276	7	0	0	0	0	150
<b>2015</b>	532	14	96	30	3	7	53
<b>2016</b>	581	3	199	154	10	8	36
<b>2017</b>	621	11	226	176	1	8	44
<b>2018</b>	714	5	414	135	7	9	57
<b>2019</b>	867	16	666	121	2	28	171
<b>2020</b>	1105	12	740	180	1	6	69
<b>Suma</b>	4696	68	2347	796	24	66	748
<b>Populacja pediatryczna</b>							
<b>2013</b>	0	0	0	0	0	0	5
<b>2014</b>	23	0	0	0	0	0	0
<b>2015</b>	40	0	2	0	0	0	0
<b>2016</b>	62	0	2	4	0	0	0
<b>2017</b>	85	0	1	0	0	0	0
<b>2018</b>	116	0	4	1	0	0	0
<b>2019</b>	83	0	4	0	0	0	1
<b>2020</b>	55	0	1	0	0	0	0
<b>Suma</b>	464	0	14	5	0	0	6



	B	BR	F	FB	FBR	FR	R
<b>Populacja dorosłych</b>							
<b>2013</b>	0	0	6	0	0	0	163
<b>2014</b>	253	7	0	0	0	0	150
<b>2015</b>	492	14	94	30	3	7	53
<b>2016</b>	519	3	197	150	10	8	36
<b>2017</b>	536	11	225	176	1	8	44
<b>2018</b>	598	5	410	134	7	9	57
<b>2019</b>	784	16	662	121	2	28	170
<b>2020</b>	1050	12	739	180	1	6	69
<b>Suma</b>	4232	68	2333	791	24	66	742

Zidentyfikowano, że na przestrzeni lat 2013-2020 w 423 pacjentów w bazie 1 279 (9,1%) napadów było leczonych co najmniej dwiema technologiami medycznymi. Stosowanym najczęściej połączeniem była realizacja Berinertu podczas stosowania Firazyru, co miało również miejsce w badaniach klinicznych opisanych w dalszej części AWA. Niejednokrotnie stosowanie połączeń takich jak wykazała analiza realizowanych recept nie znajduje uzasadnienia w wytycznych postępowania, badaniach naukowych czy przesłankach praktyków klinicznych, w związku z czym zasadne byłoby wskazanie, że w przypadku leczenia ostrego napadu pacjent powinien być zaopatrzony w środki terapeutyczne niezbędne do leczenia pojedynczego napadu. Niezasadnym postępowaniem byłoby zlecenie pacjentom gromadzenie zapasów produktów leczniczych „na wypadek” wystąpienia napadu HAE.

Dostęp do pełnej bazy umożliwił również weryfikację wizyt, na których pacjenci mieli wystawiane recepty, głównym celem było oszacowanie jakie koszty podawania, czyli przepisywania analizowanych opcji terapeutycznych są związane z leczeniem napadów HAE.

**Tabela 21. Typ zrealizowanych świadczeń u pacjentów podczas przepisywania recept na analizowane technologie**

Produkt jednostkowy	Nazwa produktu jednostkowego zgodna ze słownikiem	Ilość porad	Udział
5.01.00.0000121	porada lekarska udzielona w miejscu udzielania świadczeń (wymagane rozpoznanie wg kodu klasyfikacji ICD-10, porada finansowana w ramach kapitulacji)	4 326	<b>43,97%</b>
5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3 250	<b>33,04%</b>
5.01.00.0000077	porada lekarska diagn-terap., w miejscu udzielania świadczeń, z innych przyczyn niż cukrzyca i/lub choroba układu krążenia	378	<b>3,84%</b>
5.30.00.0000012	W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	188	<b>1,91%</b>
5.01.28.0000001	WP1 porada początkowa - świadczenia pierwszorazowe	149	<b>1,51%</b>
5.01.00.0000108	porada lekarska ambulatoryjna	137	<b>1,39%</b>
5.01.00.0000152	świadczenia lekarza POZ	117	<b>1,19%</b>
5.51.01.0016052	niedobory odporności inne niż HIV / AIDS	110	<b>1,12%</b>
5.30.00.0000013	W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu	82	<b>0,83%</b>
5.30.00.0000002	W02 świadczenie receptowe	78	<b>0,79%</b>
5.30.00.0000040	W40 świadczenie pierwszorazowe 1-go typu	72	<b>0,73%</b>

Łącznie zidentyfikowano 209 produktów jednostkowych, przedstawiono dane dla wybranych stanowiących łącznie ponad 90% wszystkich porad z wystawieniem zrealizowanej recepty na przestrzeni lat 2013-2020. Najczęściej przepisywanie recept odbywało się w ramach POZ i było finansowane ze stawki kapitałowej, drugim w kolejności było świadczenie W11, które miało miejsce w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W zależności od oddziału oraz roku sprawozdawczego wycena świadczenia wahała się od 5,39 zł do 70 zł za jedną rozliczoną jednostkę świadczenia, średnia wartość wyniosła 33,71 zł.

Z uwagi na konieczność raportowania rozpoznania zgodnego z klasyfikacją ICD-10 analizowano również jak sprawozdawano pacjentów. Właściwym rozpoznaniem powinien być kod **D84.1** oznaczający niedobór inhibitora esterazy C1, powodujący zaburzenia układu dopełniacza.

**Tabela 22. Rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 u pacjentów podczas przepisywania recept na analizowane technologie**

Kod ICD-10	interpretacja	Ilość porad	Udział
<b>D84.1</b>	Zaburzenia układu dopełniacza	3567	<b>35,71%</b>
<b>D84</b>	Inne niedobory odporności	1731	<b>17,33%</b>
<b>Z76.0</b>	Wydanie powtórnej recepty	1059	<b>10,60%</b>
<b>T78.3</b>	Obrzęk naczynioruchowy	751	<b>7,52%</b>
<b>Z76</b>	Osoby stykające się ze służbą zdrowia w innych okolicznościach	241	<b>2,41%</b>
<b>D89.1</b>	Krioglobulinemia	170	<b>1,70%</b>
<b>Z00</b>	Ogólne badania lekarskie i badania dodatkowe u osób bez dolegliwości i rozpoznania choroby	122	<b>1,22%</b>
<b>Z03</b>	Obserwacja medyczna i ocena przypadków podejrzanych o chorobę lub stany podobne	91	<b>0,91%</b>
<b>L50</b>	Pokrzywka	77	<b>0,77%</b>
<b>K02</b>	Próchnica zębów	70	<b>0,70%</b>
<b>T78</b>	Niekorzystne skutki niesklasyfikowane gdzie indziej	64	<b>0,64%</b>
<b>T78.4</b>	Alergia, nieokreślona	58	<b>0,58%</b>
<b>J40</b>	Zapalenie oskrzeli nieokreślone jako ostre albo przewlekłe	57	<b>0,57%</b>
<b>Z71</b>	Osoby stykające się ze służbą zdrowia w celu uzyskania konsultacji i porad niesklasyfikowanych gdzie indziej	55	<b>0,55%</b>
<b>Z71.0</b>	Osoby konsultujące się w imieniu innej osoby	51	<b>0,51%</b>
<b>J06</b>	Ostre zakażenie górnych dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim nieokreślonym	50	<b>0,50%</b>
<b>R68</b>	Inne objawy i dolegliwości ogólne	40	<b>0,40%</b>

Pacjenci korzystający z refundacji, podczas wizyt byli sprawozdawani w różny sposób. Część rozpoznań można przypisać czynnościom jakie wykonywał wystawca (rozpoznania agregowane jako „Z”). Z uwagi na niespójność klasyfikacji ICD-10 dotyczącą obrzęku naczynioruchowego uznano, że zarówno kody D84 jak i T78 odpowiadają prawidłowym rozpoznaniom u pacjentów.

Analizując wysokie zróżnicowanie stawianych rozpoznań (łącznie 440 unikalnych kodów ICD-10) postanowiono przedstawić wyniki zagregowane do trzech głównych kategorii.

**Tabela 23. Rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 - zagregowane**

Kod ICD-10	Ilość porad	Udział
D84	5341	53,47%
„Z”	1823	18,25%
T78	898	8,99%

Około połowa pacjentów z HAE diagnozowana jest prawidłowo podczas wizyt, aczkolwiek sytuacja może być spowodowana głównie faktem wystawienia recepty przez lekarzy stykających się z pacjentem z chwili ataku mogącego zagrażać życiu, przez co prawidłowe raportowanie ma niższy priorytet od udzielenia właściwej pomocy. Niemniej jednak analiza rzeczywistej praktyki klinicznej skłania do wnioskowania o suboptymalnym modelu opieki nad pacjentami, którego poprawa wymagałaby wielokierunkowych działań systemowych w porozumieniu z podmiotami odpowiedzialnymi za produkcję i dystrybucję wszystkich opcji terapeutycznych.

Wszystkie porady jakie scharakteryzowano podczas wystawiania recept w celu leczenia ostrego napadu HAE lub profilaktyki napadów produktem leczniczym Berinert zostały sprawozdane w ramach typowych kodów rodzajowych świadczeń.

**Tabela 24. Rodzaj zrealizowanych świadczeń u pacjentów podczas przepisywania recept na analizowane technologie**

Rodzaj świadczeń	Liczba porad	udział
01 Podstawowa opieka zdrowotna	5 043	51,38%
02 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	3 989	40,64%
03 Leczenie szpitalne	470	4,79%
05 Rehabilitacja lecznicza	131	1,33%
07 Leczenie stomatologiczne	110	1,12%
04 Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	34	0,35%
11 Opieka paliatywna i hospicyjna	25	0,25%
16 Leki stosowane w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji	9	0,09%
10 Ratownictwo medyczne	4	0,04%

Większość świadczeń receptowych zrealizowano w ramach POZ (51%), 41% w ramach AOS, 5% w ramach hospitalizacji, pozostałe 3% stanowiły inne grupy rodzajowe świadczeń. Kod związany z leczeniem stomatologicznym należy rozumieć jako realizacja profilaktyki przedzabiegowej w ramach wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Berinert.

### **Charakterystyka pacjentów – wykorzystanie osocza świeżo mrożonego, współistnienie chorób nowotworowych**

Podawanie osocza świeżo mrożonego

Ze świeżo mrożonego osocza korzystało łącznie 29 pacjentów (15 kobiet, 14 mężczyzn), rozliczono łącznie u tych pacjentów 55 świadczeń, 18 w roku 2014, 4 – 2015, 12 – 2016, 8 – 2018, 11 – 2019, 2 – 2020. Średnia wieku pacjentów korzystających z FFP wyniosła  $48,31 \pm 19,87$  (41,08; 55,54) roku życia. Najmłodszy pacjent miał 4 lata, najstarszy 80 lat. Wszystkie przetoczenia zrealizowano w ramach hospitalizacji, w 30 przypadkach na oddziale chorób wewnętrznych, 10 – otolaryngologia i inne.

Obciążenie chorobami nowotworowymi

Różnego rodzaju choroby nowotworowe zostały zdiagnozowane łącznie u 29 pacjentów (23 kobiety, 6 mężczyzn). Przedstawiono rozpoznania, wraz z interpretacją klasyfikacji oraz liczbą wskazań wraz ze średnim wiekiem pacjenta w podziale na płeć.

**Tabela 25. Rozpoznanie wg klasyfikacji ICD-10 – choroby nowotworowe współistniejące u pacjentów z HAE realizujących recepty na ikatybant, konestat alfa oraz C1-inh**

ICD-10	Interpretacja	I.pacj	K	M	wiek
C16	Nowotwór złośliwy żołądka	1	1	0	33,0
C17	Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	1	0	1	40,0
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	2	2	0	65,5
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	1	0	1	77,0
C22	Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	1	1	0	30,0
C44	Inne nowotwory złośliwe skóry	2	1	1	69,0
C50	Nowotwór złośliwy piersi	7	7	0	64,7
C54	Nowotwór złośliwy trzonu macicy	1	1	0	58,0
C57	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	1	1	0	30,0
C62	Nowotwór złośliwy jądra	1	0	1	37,0
C64	Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej	2	1	1	62,0
C73	Nowotwór złośliwy tarczycy	2	2	0	34,0
C83	Chłoniak niezwojnaczy rozlany	1	1	0	41,0
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezwojnaczego	2	2	0	45,0
C91	Białaczka limfatyczna	2	1	1	71,5
D34	Nowotwór niezłośliwy tarczycy	2	2	0	38,5

## Odpowiedzi ankietowanych ekspertów dotyczące epidemiologii HAE

Tabela 26. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych

HAE	prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. Ewa Czarnobiliska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii	dr Grzegorz Porębski Polskie Towarzystwo Alergologiczne	dr Andrzej Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii
Obecna liczba chorych w Polsce	466 , w tym 50 w wieku od 2- do 18 roku życia  (dane z rejestru w dniu 24.08.2021)	Ok. 450 chorych z czego 15% stanowią dzieci po uwzględnieniu danych światowych na temat epidemiologii tej choroby wydaje się, że przynajmniej połowa pacjentów chorujących na HAE w Polsce nie jest zdiagnozowana	Okolo 450	<500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	10	10-12 nowych zachorowań rocznie	Okolo 15	?
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	15	Okolo 10%	Okolo 80%	~100%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Rejestr Pacjentów z Ośrodka UJ w Krakowie, Stobiecki M, Czarnobiliska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. Przegląd Lekarski 2016;73; 12;  Czarnobiliska E, Bulanda M, Podgrajny I, Czarnobiliska M, Klimaszewska-Rembiasz M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci . Przegląd Lekarski 2017; 74(11):616-620; Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Malbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35(2):185-90	W oparciu o liczbę chorych z HAE konsultowanych w Głównym Ośrodku Referencyjnym Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego (ORPHA 91 378) w Centrum Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Szacunkowe dane	Podawane dane epidemiologiczne

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Wyszukiwanie uzupełniono o wytyczne opisane w ramach analizy weryfikacyjnej OT.4330.17.2020. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych, które ukazały się w latach 2017-2021.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne, <https://www.pta.med.pl/>;
- European Society of Immunodeficiencies, <https://esid.org/>;
- Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, <https://www.allergy.org.au/>;
- PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>;
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Opis wytycznych za OT.4330.17.2020.

Tabela 27. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTA 2018	<p><b>Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych</b></p> <p><b>Leczenie ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH)</b></p> <p>Preparaty zarejestrowane do leczenia obrzęku u dzieci i status ich refundacji w Polsce (refundacja obejmuje jedynie ciężkie napady zlokalizowane w gardle, krtani i jamie brzusznej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pdC1-INH (Berinert) – 20 j./kg m.c., dożylnie, lek refundowany,</li> <li>• pdC1-INH (Cinryze) – 1000 j. dożylnie (lek zarejestrowany w Unii Europejskiej, aktualnie niedostępny w Polsce),</li> <li>• rhC1-INH (Ruconest) – od 13. roku życia – 50 j./ kg m.c., dożylnie, refundowany,</li> <li>• ikatybant (Firazyr) – od 2. roku życia – 30 mg podskórnym, lek nie jest refundowany u dzieci.</li> </ul> <p>Zalecana jest nauka samoiniekcji i podawanie leku w domu, w razie potrzeby. Wskazane jest przekazanie informacji o pacjencie do placówki zdrowotnej sprawującej opiekę nad chorymi i omówienie leczenia. Konieczne jest również przekazanie wyczerpującej i prostej informacji nauczycielom, opiekunom przedszkolnym i innym osobom sprawującym opiekę nad chorym dzieckiem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESID 2020</b></p>	<p><b>European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management</b></p> <p><b>[Wytyczne uzupełniające Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) i Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Rzadkich Pierwotnych Niedoborów Odporności, Chorób Autozapalnych i Chorób Autoimmunologicznych (ERN RITA): Niedobory, diagnostyka i postępowanie]</b></p> <p>Terapia C1-INH jest obecnie dostępna w kilku postaciach, w tym dożylna (IV) substytucja C1-INH podawana profilaktycznie (Cinryze), C1-INH, który jest stosowany w leczeniu ostrych epizodów napadów twarzy, brzucha i krtani (Berinert) i zamiennik C1-INH stosowany w leczeniu ostrych epizodów u dorosłych i młodzieży (Ruconest).</p> <p>Alternatywy dla C1-INH w terapii ostrych napadów obejmują ikatybant (Firazyr, antagonist receptoru bradykininy B2) i ekalantyd (Ka bitor, dostępny w USA), które są stosowane w leczeniu HAE.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p><b>ASCIA 2020</b></p>	<p><b>Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper</b></p> <p><b>[Dokument przedstawiający stanowisko w sprawie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)]</b></p> <p>Postępowanie w ostrych napadach HAE:</p> <p>Terapia w warunkach domowych jest obecnie standardową praktyką w leczeniu napadów HAE. Specjalistyczne ośrodki immunologiczne oferują szkolenia w zakresie niezbędnych umiejętności. Pacjenci z HAE powinni podjąć się leczenia w domu.</p> <p>Terapia na żądanie w ostrych napadach jest obecnie standardem w leczeniu HAE, ponieważ umożliwia szybki dostęp do leczenia i autonomię w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. W idealnym przypadku terapia na żądanie jest zarządzana przez konsultacje z immunologiem klinicznym. Pacjenci będą wymagali regularnej obserwacji, monitorowania częstotliwości stosowania i wyuczenia techniki wtrysku.</p> <p>Większość pacjentów z HAE można uczyć po odpowiednim przeszkoleniu do samodzielnego stosowania terapii ostrych napadów za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ikatybant (Firazyr) jest dostępny w ampułko-strzykawce podawanej we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) i jest bardzo wygodnym i skutecznym środkiem do leczenia na żądanie,</li> <li>• Berinert C1-INH jest podawany jako wlew dożylny (IV), który jest bardziej złożony. Jednak niektórzy pacjenci i osoby wspierające mogą zostać przeszkoleni w zakresie podawania leku w domu.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p><b>CHAEN 2019</b></p>	<p><b>The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline</b></p> <p><b>[Międzynarodowe / kanadyjskie wytyczne dotyczące dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego]</b></p> <p>Leczenie ostrych napadów HAE u dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci pediatryczni, u których zdiagnozowano HAE, powinni mieć dostęp do doraźnego leczenia, w tym pacjenci bez objawów (poziom dowodów: konsensus 95%, siła rekomendacji: silna 95%).</li> <li>• Dożylne pdC1-INH jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u dzieci (0-12 lat) (umiarkowany 85%, silna 95%).</li> <li>• Ikatybant jest skuteczną terapią w leczeniu ostrych napadów HAE u pacjentów pediatrycznych (konsensus 97%, mocna 92%).</li> <li>• Dożylne rhC1-INH jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u dzieci (konsensus 100%, mocna 97%).</li> <li>• Ekalantyd jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u nastolatków (12-17 lat) (konsensus 97%, mocna 90%).</li> </ul> <p>Autorzy rekomendacji podkreślają, że pdC1-INH stanowią skuteczną terapię ostrych ataków HAE zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.</p> <p>Eksperti osiągnęli konsensus w zakresie rekomendacji dotyczącej ikatybantu. Ikatybant został uznany za lek skuteczny w terapii ostrych ataków HAE u dorosłych i dzieci.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że w leczeniu ostrych ataków HAE nie powinno stosować się androgenów oraz kwasu traneksamowego. Zastosowanie świeżo mrożonego osocza może być wdrożone jedynie, gdy pozostałe metody nie są dostępne.</p> <p><b>Poziomy dowodów:</b></p> <p><i>konsensus – Jeśli nie znaleziono żadnych opublikowanych dowodów, ale autorzy wytycznych stwierdzili, że ważne jest wydanie zalecenia, oznaczano to jako konsensus,</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>wysoki – Jesteśmy bardzo przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu,</p> <p>umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie przekonani co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różna,</p> <p>niski – Nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu,</p> <p>bardzo niski – Mamy bardzo małą pewność co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.</p> <p><b>O sile rekomendacji decydowały:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.jakość dowodów – im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione,</li> <li>2.równowaga między skutkami pożądanymi i niepożądanymi – im większa różnica między skutkami pożądanymi a niepożądanymi, tym większe prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione,</li> <li>3.wartości i preferencje – im więcej wartości i preferencji się różni lub im większa niepewność co do wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo, że słabe zalecenie jest uzasadnione,</li> <li>4.koszty (alokacja zasobów) – im wyższe koszty interwencji (im większe zużyte zasoby) tym mniejsze prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione.</li> </ol>
GASMS 2019	<p><b>Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency</b></p> <p><b>[Wytyczne: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora C1]</b></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać leki do terapii na żądanie, a najlepiej mieć możliwość samodzielnego ich stosowania. Wczesne podanie leków na żądanie wspomaga wczesne ustąpienie obrzęku. Terapia na żądanie w przypadku ostrych napadów jest uważana za szczególnie odpowiednią u pacjentów z rzadkimi napadami. Pacjent jest w stanie poradzić sobie z mniejszą ilością leków w porównaniu z długotrwałą profilaktyką farmakologiczną.</p> <p>Preparatem rekomendowanym do stosowania u pacjentów pediatrycznych jest Berinert.</p> <p>Wśród dzieci powyżej 2 roku życia wyróżniono możliwość zastosowania produktu leczniczego Cinryze oraz Firazyry. Wśród pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 12 lat skutecznością cechuje się również produkt Ruconest (poziom dowodów naukowych: I).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Poziomy dowód</b> (grupa robocza US Preventive Services Task Force w celu uszeregowania dowodów dotyczących skuteczności leczenia lub badań przesiewowych):</p> <p>I – Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego RCT.</p> <p>II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.</p> <p>II-2 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanej kohorty lub analityczne badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z wielu ośrodków lub grupa badawcza.</p> <p>II-3 – Dowody uzyskane z wielu opisów serii przypadków z lub bez interwencji.</p> <p>III – Opinie ekspertów</p>
WAO/EAACI 2018	<p><b>The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update</b></p> <p><b>[Międzynarodowe wytyczne WAO/EAACI dotyczące postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - wersja i aktualizacja z 2017 r.]</b></p> <p>W momencie tworzenia wytycznych pdC1-INH stanowiły jedyne preparaty zarejestrowane do leczenia ostrych ataków HAE u dzieci. W przypadku braku dostępności takiego leczenia preferowane jest zastosowanie osocza solvent/detergent.</p> <p>Preparaty SDP, FFP powinny być rozważane w kategoriach leczenia II linii. Rekombinowane inhibitory C1-esterazy oraz ekalanzyd stanowią technologie zalecane w leczeniu młodzieży.</p> <p>Zalecane jest stosowanie C1-INH w leczeniu napadów HAE u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Poziom dowodów: C, siła rekomendacji: silna, zgodność &gt; 90%.</p> <p>Zalecane jest, aby wszyscy pacjenci zostali zaznajomieni ze wskazówkami dotyczącymi działania w razie napadu. Poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna, zgodność w 100%.</p> <p>Zalecane jest, aby wszyscy pacjenci z HAE zostali poinformowani o możliwych czynnikach, które mogą wywoływać napady HAE. Poziom dowodów: C, siła rekomendacji: mocna, 100% zgodności.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Silna rekomendacja – Polecane</i></p> <p><i>Słaba rekomendacja – Sugerowane</i></p> <p><i>A – Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne wysokiej jakości (na przykład obliczenie wielkości próby, schemat blokowy włączenia pacjenta, analiza intencji leczenia, wystarczająca wielkość próby).</i></p> <p><i>B – Randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości (np. Tylko z pojedynczą ślepą próbą, ograniczona wielkość próby: co najmniej 15 pacjentów na grupę badaną).</i></p> <p><i>C – Badanie porównawcze z poważnymi ograniczeniami metodologicznymi (na przykład brak zaślepienia, bardzo mała wielkość próby, brak randomizacji) lub duże retrospektywne badania obserwacyjne.</i></p> <p><i>D – Zaczepnięte z istniejącego dokumentu konsensusu lub oświadczenia opartego na głosowaniu opinii ekspertów podczas konferencji konsensusu.</i></p>
HAWK 2017	<p><b>International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency</b></p> <p><b>[Międzynarodowy konsensus w sprawie diagnostyki i leczenia pacjentów pediatrycznych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1]</b></p> <p>Obrzęk górnych dróg oddechowych zawsze należy leczyć doraźnie tak wcześnie, jak to możliwe. Badania kliniczne sugerują, że wcześniejsze leczenie skraca czas trwania ataku i poprawia efekt leczenia (poziom dowodu: III). Dowody poziomu I dotyczące ostrego leczenia C1-INH-HAE zostały przeanalizowane pod kątem pdC1-INHBe, pdC1-INHCi, rekombinowanego ludzkiego C1-INH (rhC1-INH) (Rhucin / Ruconest), inh bitora kalikreiny ekalantyd (Kalbitor) i antagonisty receptora bradykininy B2 ikatybantu (Firazyr).</p> <p>Interwencje te wskazane są głównie dla dorosłych, z oczekującymi na wydanie zgody na stosowanie u populacji pediatrycznej.</p> <p>Każdy pacjent z C1-INH-HAE powinien zostać uwzględniony w terapii domowej i szkoleniu z samodzielnego (lub w roli opiekuna) leczenia. Można to ułatwić poprzez szkolenia na obozach letnich z pacjentami pediatrycznymi w różnym wieku lub poprzez szkolenie pielęgniarek w domu (poziom dowodu: I).</p> <p>W Europie dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert – zarówno dla dzieci (0-12 lat), jak i młodzieży (12-17 lat),</li> <li>• Cinryze – wyłącznie dla młodzieży, dla dzieci badania w toku,</li> <li>• Ruconest – wyłącznie dla młodzieży, dla dzieci badania w toku,</li> <li>• Firazyr – zarówno dla dzieci, jak i młodzieży badania w toku.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego RCT.</i></p> <p><i>II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.</i></p> <p><i>II-2 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanej kohorty lub analityczne badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z wielu ośrodków lub grupa badawcza.</i></p> <p><i>II-3 – Dowody uzyskane z wielu opisów przypadków z lub bez interwencji.</i></p> <p><i>III – Opinie ekspertów.</i></p>

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema); C1-INH – inhibitor C1; SDP - rozpuszczalnikowo-detergentowa plazma (ang. solvent detergent plasma); FFP – świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma); sc. - podskórnie (ang. subcutaneously); IV – dożylnie (intravenously); HAEA – Hereditary angioedema association; GASMS – German Association of Scientific Medical Societies

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. 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: substytutu 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) (podskórnie).

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.

Źródło: OT.4330.17.2020

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 9 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano cztery opinie eksperckie.

**Tabela 28. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

	<b>prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii</b>	<b>dr Andrzej Dąbrowski mazowiecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii</b>	<b>dr hab. Ewa Czarnobilska, prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii</b>	<b>dr Grzegorz Porębski V-ce Przewodniczący Sekcji Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego Polskie Towarzystwo Alergologiczne</b>
<b>leki możliwe do zastosowania</b>	<p>W Polsce w ramach refundacji dostępne są do leczenia ostrych napadów HAE - dwa preparaty inhibitora C1 osoczopochodne (Berinert i Firazyr). Preparat rekombinowany C1-inhibitora (Ruconest) był dostępny w ramach refundacji aptecznej do sierpnia 2020 roku. W przypadku braku tych leków stosuje się doraźnie świeżo mrożone osocze. Dodatkowo chory wymaga stałego monitorowania do całkowitego ustąpienia obrzęku. U niektórych chorych, mimo zapewnionego dostępu do leczenia ostrych napadów, nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli choroby, co objawia się bardzo częstymi atakami (co najmniej dwoma w miesiącu) o ciężkim nasileniu, nierzadko zagrażającym życiu. Ma to poważny wpływ zarówno na życie chorego jak i jego otoczenia. Często determinuje wybory pacjentów dotyczące ścieżki edukacji, kariery oraz życia rodzinnego. W najbliższym czasie planowane jest przez Ministra Zdrowia wprowadzenie programu lekowego dla leku stosowanego w prewencji HAE- lanadelumabu (informacja z projektu listy refundacyjnej, obowiązującej od września 2021). Należy wskazać, że powrót do refundacji leku Ruconest jest zasadne. Jest to jedyny ludzki inhibitor C1 wolny od osocza w leczeniu ostrych</p>	<p>mrożone osocze (FFP), koncentrat inhibitora C1 esterazy (C1-INH), rekombinowany rC1-INH (Ruconest – konestat alfa)</p> <p>brak refundacji: antagonistą receptora B2 bradykininy (ikatybant – Firazyr)<sup>1</sup>, antagonistą aktywatora kal kreiny osoczowej – berotralstat, przeciwciało przeciw kalikreinie lanadelumab<sup>2</sup></p>	<p>Oprócz poniższych stosowanych rekomendowanych przez wytyczne możliwe jest podanie świeżo mrożonego osocza (FFP, <i>fresh frozen plasma</i>) w dawkach także zależnych od masy ciała tj. 2 U pacjentom o masie poniżej 90 kg oraz 3 U pacjentom o masie powyżej 90 kg.</p> <p>The International Guidelines for HAE Management – 2017 update</p>	<p>osoczopochodny C1-inhibitor (Berinert) rekombinowany C1-inhibitor (Ruconest) ikatibant (Firazyr) ekallantide (ale ≥12 rz i tylko w USA)</p>

<sup>1</sup> Firazyr jest aktualnie refundowany, patrz. Rozdział 3.5 *Refundowane technologie medyczne* (przyp. analityka).

<sup>2</sup> lanadelumab zawarty w produkcie leczniczym Tahzyro finansowany jest aktualnie w ramach programu lekowego w leczeniu zapobiegawczym – inne niż wnioskowane

	<b>prof. Karina Jahnz-Różyk</b> <b>Konsultant Krajowa w dziedzinie</b> <b>alergologii</b>	<b>dr Andrzej Dąbrowski</b> <b>mazowiecki Konsultant</b> <b>Wojewódzki w dziedzinie</b> <b>alergologii</b>	<b>dr hab. Ewa Czarnobilska, prof. UJ</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dziedzinie</b> <b>alergologii</b>	<b>dr Grzegorz Porębski</b> <b>V-ce Przewodniczący Sekcji</b> <b>Wrodzonego Obrzęku</b> <b>Naczynioruchowego</b> <b>Polskie Towarzystwo</b> <b>Alergologiczne</b>
	napadów obrzęku naczynioruchowego, który powstaje w zwalidowanym, unikalnym i zgodnym z GMP, procesie produkcji rekombinowanych białek. (ang. Transgenic Production Technology Platform, TPTP). Sposób otrzymywania przekłada się na czystość preparatu i minimalizuje tym samym możliwość przenoszenia chorób drogą krwi z dawców na biorców osocza.. Bardzo istotną cechą Ruconestu jest brak zależności od podaży osocza na świecie, a tym samym możliwości zapewnienia terapii w okresie pandemii (trwałość preparatu to ok. czterech lat). Może być stosowany od 2-go roku życia.			
<b>leki</b> <b>rekomendowane</b> <b>przez wytyczne</b> <b>kliniczne</b>	Leki zatwierdzone przez FDA /EMA w omawianym wskazaniu zarówno do stosowania przerywania napadu, jak i prewencji wymieniono poniżej: Berinert Cinryze Firazyr Berinert 2000/Berinert 3000 Orlandeyo Ruconest Takhzyro	jako lek w prewencji krótkoterminowej (np. przed zabiegiem chirurgicznym) lub w napadzie HAE jest podawane rC1-INH	Leczenie ataków obrzęku polega na substytucji inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH), na blokowaniu receptorów bradykininowych typu 2 (B2) lub blokowaniu kal kreiny (ekallantyd, dostępny tylko w USA). Do leczenia substytucyjnego używa się preparatów osoczopochodnych C1-INH (Berinert, Cinryze) lub rekombinowanych C1-INH *Ruconest). W celu zablokowania receptora B2 stosuje się antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr). Wytyczne HAE – Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2018; 5, 2: 109-210	osoczopochodny C1-inhibitor (Berinert) rekombinowany C1-inhibitor (Ruconest) ikatibant (Firazyr) ekallantide (ale ≥12 rż i tylko w USA)
<b>stosowane</b> <b>aktualnie</b> <b>w Polsce</b>	Berinert, Firazyr	Głównie FFP i jeśli dostępne inne leki, ale decydują koszty/dostępność, np. w stanach nagłych, tj. napad HAE zagrażający życiu	Obecnie w związku z refundacją w Polsce możliwe w leczeniu napadów obrzęku (on – demand therapy) jest zastosowanie dwóch preparatów, osoczopochodnych C1-INH (berinert) oraz antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr). Preparat rekombinowany C1-INH (Ruconest) dostępny był w refundacji do połowy 2020 roku.	osoczopochodny C1-inhibitor (Berinert) ikatibant (Firazyr)

	<b>prof. Karina Jahnz-Różyk</b> Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	<b>dr Andrzej Dąbrowski</b> mazowiecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	<b>dr hab. Ewa Czarnobilska, prof. UJ</b> Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii	<b>dr Grzegorz Porębski</b> V-ce Przewodniczący Sekcji Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>			<p>Obecne dwa leki (Berinert i Firazyr) mają całkowicie odmienny mechanizm działania, co powoduje, że profil pacjenta jest różny w zależności od zastosowanego leczenia. Potrzebna jest więc alternatywa dla leczenia substytucyjnego (C1-INH). W czasie pandemii, gdy dostawy osocza są zagrożone staje się to szczególnie ważne. Brak opcji leczenia Ruconestem skazuje nas bowiem na ryzyko przerywania dostaw jedynego dostępnego obecnie inhibitora C1 esterazy (osoczopochodnego). Dostęp do leczenia rekombinowanego ludzkim inhibitorem C1 esterazy zapewniłby ciągłość terapii pacjentów.</p> <p>Ze względu na biotechnologiczną metodę otrzymywania leku rekombinowany ludzki C1-INH (Ruconest) daje też gwarancję braku przenoszenia patogenów i tym samym chorób drogą krwi, co w czasach pandemii ma także istotne znaczenie.</p> <p>Brak dostępu pacjentów do leku Ruconest o udowodnionym profilu skuteczności i bezpieczeństwa powoduje też pozbawienie części pacjentów dostępu do wysoce skutecznej terapii, gdzie ustąpienie objawów subiektywnie co prawda, ale według badań jest najszybsze w przypadku preparatu Ruconest i potencjalnie utrzymuje się najdłużej patrząc na wyniki badań z potrzebą zastosowania kolejnego leczenia.</p>	<p>Okresowo występowały w przeszłości braki w dostępności Berinertu (produkt osoczopochodny). Zarówno Berinert, jak i Firazyr są refundowane w tylko napadach zagrażających życiu (Berinert też w profilaktyce krótkoterminowej), ale nie w „leczeniu ostrych napadów obrzęku” (bez ograniczenia do zagrażających życiu).</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 29. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (refundacja apteczna)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatibant</b>										
Icatibantum	Firazyr, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909990740635	5085,48	5339,75	5435,00	5435,00	<p>&lt;1&gt; Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1;</p> <p>&lt;2&gt; Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1</p>	ryczałt	3,20
<b>241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy</b>										
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol.z proszkiem + 1 fiol.z wodą do wstrzykiwań po 3 ml	05909991213053	6606,36	6936,68	7051,89	7051,89	<p>Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną;</p> <p>Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)</p>	ryczałt	3,20
	Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania	05909990713639	2202,12	2312,23	2369,63	2350,41			22,42

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 30. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i uzasadnienie ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Firazyf</b> <b>Berinerf</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – doraźne leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhbitora esterazy C1 (w tym u osób dorosłych)</li> <li>sposób podawania produktów leczniczych Berinerf oraz Ruconest proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest analogiczny – iniekcja dożylna; oba te produkty są także dostępne w formie zestawów do samodzielnego podania</li> <li>substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Berinerf i Ruconest kit proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań charakteryzują się analogicznym mechanizmem działania - uzupełnienie braku/ niedoboru inhibitora C1 esterazy</li> </ul>	<p>wybór poprawny</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 31. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	osoby dorosłe, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1	model zwierzęcy, zdrowi ochotnicy (za wyjątkiem badań użyteczności i zrozumiałości instrukcji podania dla konestatu alfa – zestaw do podania)	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, jednak wydaje się, że badania użyteczności nie powinny być włączone do AKL z uwagi na brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych
<b>Interwencja</b>	Ruconest (konestat alfa), zgodnie z dawkowaniem zawartym w ChPL	konestat alfa oraz wybrane komparatory (inhibitor C1 esterazy, katybant) stosowane w dawkowaniu znacznie odbiegającym od zalecanego w ChPL	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, kryteria skonstruowane prawidłowo
<b>Komparatory</b>	koncentrat inh bitora C1 esterazy (Berinert) katybant (Firazyr) w analizowanym wskazaniu, zgodnie z dawkowaniami zawartymi w odpowiednich ChPL	interwencje podawane wraz z innymi lekami w ramach terapii doraźnej (za wyjątkiem leczenia ratunkowego), co mogłoby wpłynąć na uzyskane wyniki; stosowanie w terapii innych schorzeń np. nabytego obrzęku naczynioruchowego; podawanie w ramach profilaktyki np. przed zabiegami chirurgicznymi, porodem	wskazano technologie finansowane w analizowanym wskazaniu, wybór prawidłowy, zgodny z uprzednim wnioskiem refundacyjnym
<b>Punkty końcowe</b>	czas potrzebny do wystąpienia objawów poprawy stanu pacjenta, czas potrzebny do ustąpienia objawów napadu obrzęku, odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych, ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków/leków ratunkowych; ryzyko wystąpienia nawrotu obrzęku, czas od wystąpienia objawów obrzęku do podania leku, całkowity czas trwania obrzęku (od momentu wystąpienia objawów do całkowitego ustąpienia objawów po podaniu leku), łatwość rekonstytucji <sup>3</sup> roztworu (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy),	niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki nie uwzględniono również publikacji, w których leczono inne schorzenia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, opisywano mutacje genetyczne odpowiadające za chorobę, zawarto opisy przypadków pacjentów sprzed 2000 roku (wówczas nie prowadzono jeszcze badań nad konestatem alfa)	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, aczkolwiek z uwagi na wysoką heterogeniczność badań prowadzonych w analizowanej populacji pacjentów, zasadne byłoby przyjęcie szerokiego pojęcia punktu końcowego odpowiedniego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji, część punktów końcowych nie jest adekwatna dla zdefiniowanych komparatorów w analizie. Zgodnie z aktualnym ChPL produkt leczniczy Ruconest musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia.

<sup>3</sup> zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Ruconest (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Przygotowany roztwór zawiera 150 j./ml konestatu alfa w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>łatwość podania produktu leczniczego (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy),</p> <p>ocena ogólnej wygody/ łatwości samodzielnego zastosowania produktu leczniczego,</p> <p>samoocena poziomu niepokoju/ lęku/ poczucia bezpieczeństwa pacjenta towarzyszących podaniu leku (leczeniu ataku choroby) w porównaniu do otrzymania leku podawanego w warunkach ambulatoryjnych,</p> <p>jakość życia</p> <p>wystąpienie poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), zgon z powodu zdarzeń/działania niepożądanych</p>		
Typ badań	<p>randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii (dodatkowo również analizy zbiorcze) oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych schematów leczenia</p> <p>przeglądy systematyczne uwzględniające badania dla konestatu alfa w analizowanym wskazaniu: opublikowane jedynie w postaci publikacji pełnotekstowych; bez meta-analizy lub porównania pośredniego: z 5 lat wstecz (tj. opublikowane od 2015 roku), przeglądy z meta-analizą badań dla analizowanej interwencji lub porównaniem pośrednim analizowanej interwencji względem komparatorów z 8 lat wstecz; raporty HTA uwzględniające badania dla konestatu alfa w analizowanym wskazaniu, z 5 lat wstecz</p>	<p>spośród opracowań wtórnych (badań wtórnych) wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego czy raportu HTA</p>	<p>metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie</p>
Inne kryteria	<p>publ kacje w językach polskim i angielskim</p>	<p>publ kacje w językach innych niż polski lub angielski</p>	<p>kryteria zdefiniowane poprawnie</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Zgodnie z opisem metodologii analizy klinicznej wnioskodawca w pierwszej kolejności włączył badania, które zostały uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. W kolejnym punkcie dokonano przeszukania medycznych baz danych w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem obejmował dane opublikowane od 2012 roku – publikacje dotyczące analizowanej interwencji i komparatorów opublikowane do 2012 roku pozyskano z Analizy klinicznej „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym



niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazyr), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert P) z 2012 roku, przeprowadzonej również przez firmę Centrum HTA.

Wnioskodawca wskazał, że w ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania interwencji wnioskowanej tj. konestatu alfa oraz preparatów wybranych na komparatory w analizowanym wskazaniu, przy czym jakość oceniono na niską i krytycznie niską głównie przez opisowy charakter i brak cech systematyczności. Należy wskazać niespójność treści analizy klinicznej wnioskodawcy, która metodologicznie miała opierać się o badania uwzględnione w wiarygodnych przeglądach, nie wskazano, który za taki uznano.

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline (przez Pubmed)
- Embase
- The Cochrane Library
- oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 02.08.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową pozycję, która została włączona do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach uzupełnienia analiz.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych bez meta-analizy, o charakterze opisowym (Pancholy 2019, Hahn 2017, Misra 2016, LoVerde 2017, Farkas 2017, Bork 2016, Riedl 2015, Nicola 2019, Longhurst 2018). Z uwagi na niską wartość dowodową oraz brak podjęcia jakiegokolwiek próby metaanalizowania danych odstąpiono od przedstawiania odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w ramach AWA. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zostało przedstawione w rozdziale 8. **Opracowania (badania) wtórne** AKL wnioskodawcy.

W analizie klinicznej wnioskodawcy włączono łącznie 20 pierwotnych badań klinicznych i 8 analiz zbiorczych.

Do analizy wnioskodawcy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – konestatu alfa włączono badania z randomizacją oraz badania o niższej wiarygodności, w AWA zostaną przedstawione wyniki, pochodzące z:

- RCT C1 **1205-01** dla porównania konestat alfa (KoA) 50 j./kg vs 100 j./kg vs PLC;
- RCT C1 **1310** dla porównania KoA 50 j./kg dla osób <84 kg, 4200 j. u osób ≥84 kg vs PLC;
- jednoramiennego, eksperymentalnego badania II fazy **Reshef 2019** przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanych komparatorów – koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu przeprowadzono w oparciu o wyniki:

- RCT **I.M.P.A.C.T.1/2** dla porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy (C1-inh) 20 j./kg vs 10 j/kg vs PLC; przeprowadzonego również wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat) z HAE;
- RCT **FAST-3** dla porównania ikatybant (IKA) 30 mg vs PLC;
- otwarte jednoramienne badanie kliniczne fazy III **HGT-FIR-086** oceniającego IKA, przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych (2-17 lat) z HAE.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 32. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla konestatu alfa</b>			
<p><b>C1 1205-01</b> Zuraw 2010 Riedl 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Pharming Technologies B.V.</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 26 ośrodków w USA oraz 4 ośrodki w Kanadzie; „North American study”</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 3</p> <p><b>Randomizacja:</b> 1:1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, brak zaślepienia w fazie przedłużonej</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> wlew dożylny 50 U/kg lub 100 U/kg</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥ 12 lat;</li> <li>- zdiagnozowany klinicznie i laboratoryjnie HAE, poziom C1-inh 50% poniżej normy,</li> <li>- brak stwierdzenia obrzęku wywołanego ACEi,</li> <li>- w przypadku kobiet: negatywny wyn k testu ciążyowego, deklaracja nieplanowania ciąży, stosowanie antykoncepcji,</li> <li>- świadoma zgoda.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od król ków,</li> <li>- przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka i/lub pokarm,</li> <li>- reakcje alergiczne na koncentraty C1-inh lub białka królicze,</li> <li>- nabyty obrzęk naczynioruchowy,</li> <li>- ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży,</li> <li>- potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków,</li> <li>- oddanie krwi 3 m. przed,</li> <li>- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 d. przed,</li> <li>- wyn ki biochemicznych badań krwi lub moczu znacznie odbiegające od norm,</li> <li>- masa ciała powyżej 120 kg,</li> <li>- jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenia badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania,</li> <li>- konieczność zastosowania leczenia ratującego życie.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> KoA 50: 12 KoA 100: 13 PLC: 13</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>C1 1310</b> <i>Riedl 2014</i> <i>Li 2015</i> Źródło finansowania: Pharming Technologies N.V. Santarus, Inc</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 27 ośrodków w 11 krajach: USA, Bułgaria, Kanada, Węgry, Izrael, Włochy, Macedonia, Polska, Rumunia, Serbia, RPA,</p> <p><b>Liczba ramion: 2</b></p> <p><b>Randomizacja:</b> 3:2, przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego systemu, ze stratyfikacją ze względu na płeć i pierwotną lokalizację napadu</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, brak zaślepienia w fazie przedłużonej</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> wlew dożylny 50 U/kg &lt;84 kg lub 4200 U &gt;84 kg</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 h dla oceny skuteczności, 72 h i 97 dni dla bezpieczeństwa</p>	<p><b>Kryteria włączenia podczas badań przesiewowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 13</math> lat (<math>\geq 18</math> lat w przypadku chorych spoza USA i Kanady);</li> <li>- świadoma zgoda;</li> <li>- diagnoza kliniczna i laboratoryjna HAE z wyjściowym poziomem funkcjonalnego C1-INH w osoczu poniżej 50% normy;</li> <li>- chęć i zdolność do przestrzegania wszystkich procedur protokołu.</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia do leczenia fazy randomizowanej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spełnione powyższe kryteria;</li> <li>- objawy kliniczne napadu HAE;</li> <li>- początek objawów mniej niż 5 h przed kwalifikacją do badania;</li> <li>- wynik „ogólnego nasilenia w VAS” dla co najmniej jednej lokalizacji anatomicznej w momencie wstępnej oceny <math>\geq 50</math> mm;</li> <li>- brak zmniejszenia objawów obrzęku naczynioruchowego ocenianych za pomocą ogólnego VAS o 20 mm lub więcej.</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia do leczenia open-label:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spełnione wszystkie powyższe kryteria kontroli i randomizacji w przypadku kolejnych ataków kwalifikujących się do leczenia;</li> <li>- minęły 24 h od leczenia pacjenta fazy randomizowanej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia podczas badań przesiewowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- historia medyczna alergii na króliki lub produkty pochodzenia króliczego (w tym rhC1INH) lub dodatni test IgE przeciw sierści króliczej (wartość odcięcia <math>&gt;0,35</math> kU/l);</li> <li>- rozpoznanie nabytego niedoboru C1-inh (AAE);</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią lub aktualny zamiar zajścia w ciążę;</li> <li>- potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od leku, a alkoholu;</li> <li>- leczenie dowolnym lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 30 d. (badanie kliniczne);</li> <li>- wsze kie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach hematologicznych i biochemii, które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę celów badania;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku;</li> <li>- nawrót objawów obrzęku;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>– każdy stan lub leczenie, które w opinii badacza może kolidować z oceną celów badania.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia leczenia w fazie randomizowanej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wsze kie zmiany od czasu badania przesiewowego, które wykluczyłyby pacjenta na podstawie powyższych kryteriów;</li> <li>– dodatni test ciążyowy.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia dla leczenia open-label:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wsze kie zmiany od czasu badania przesiewowego, które wykluczyłyby pacjenta na podstawie powyższych kryteriów;</li> <li>– dodatni test ciążyowy.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> KoA: 44, 24 w fazie przedłużonej PLC: 31, 20 w fazie przedłużonej</p>	
<p><b>Reshef 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pharming Technologies N.V.</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy II</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 16 ośrodków w 10 krajach: USA, Czechy, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Macedonia, Polska, Rumunia, Słowacja</p> <p><b>Liczba ramion:</b> jednoramienne</p> <p><b>Randomizacja:</b> brak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> open-label</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nieokreślony</p> <p><b>Interwencja:</b> Pacjenci &lt;84 kg otrzymają 50 U/kg, Pacjenci ≥84 kg otrzymają 4200 U [2 fiołki] roztwór należy podawać powoli, przez około 5 min.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 godziny dla oceny skuteczności, 90 (97) dni dla oceny bezpieczeństwa</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek 2-13 lat,</li> <li>– zdiagnozowany klinicznie i laboratoryjnie HAE, poziom C1-inh 50% poniżej normy,</li> <li>– świadoma zgoda opiekuna prawnego.</li> </ul> <p>Ostry atak HAE kwalifikował się do leczenia w ramach badania jeżeli pacjent pojawił się w ośrodku badawczym w ciągu 5 h od momentu wystąpienia objawów, obrzęk był widoczny w ≥1 lokalizacji i w ocenie badacza cechował się co najmniej umiarkowanym nasileniem (≥3, w 5-stopniowej skali; gdzie 0 to brak objawów, a 5 to największe nasilenie) i nie istniało prawdopodobieństwo jego spontanicznej regresji.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nabyty niedobór C1-inh;</li> <li>– alergia na król ki;</li> <li>– udokumentowana w historii medycznej terapia 10 ataków HAE z zastosowaniem badanego leku.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 20</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bezpieczeństwo stosowania,</li> <li>– immunogenowość preparatu.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku,</li> <li>– czas do zminimalizowania objawów obrzęku,</li> <li>– czas do całkowitego ustąpienia obrzęku;</li> <li>– liczba stosowanych podań konestatu alfa i konieczność stosowania leków ratunkowych;</li> <li>– stężenie funkcjonalnego C1-inh;</li> <li>– profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla koncentratu inhibitora C1 esterazy</b>			
<p><b>I.M.P.A.C.T.1/2</b> Craig 2011, Schneider 2013 <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring.</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie II/III fazy w układzie grup równoległych,</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 36 ośrodków w 15 krajach</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 3</p> <p><b>Randomizacja:</b> 1:1:1, przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego, zwalidowanego skomputeryzowanego systemu, w którym każdemu uczestnikowi przypisano unikalny numer pacjenta</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, brak zaślepienia w fazie przedłużonej</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> wlew dożylny w dawce 10 lub 20 U/kg</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 godziny dla skuteczności, 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podano po 4 h)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math> 6 lat,</li> <li>- zdiagnozowany laboratoryjnie HAE typu I lub II,</li> <li>- umiarkowany lub ostry atak obrzęku na twarzy lub w części brzusznej poddany leczeniu w ciągu 5 godzin od wystąpienia,</li> <li>- świadoma zgoda.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przebyta nadwrażliwość na koncentrat C1-inh,</li> <li>- nabyty obrzęk naczynioruchowy,</li> <li>- wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esterazy,</li> <li>- zażywanie narkotyków,</li> <li>- zażywanie leków przeciwbólowych,</li> <li>- leczenie innym C1-inh lub innym preparatem stosowanym w leczeniu obrzęków w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p>Po 4 godzinach pacjenci, którzy zgłosili niewystarczające złagodzenie objawów lub jego brak, mogli otrzymać drugą dawkę leczenia metodą podwójnie ślepej próby (leczenie ratunkowe) w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 U/kg - grupa PLC;</li> <li>- 10 U/kg - grupa 10 U/kg;</li> <li>- PLC - grupa 20 U/kg.</li> </ul> <p>Pacjenci kwalifikujący się do badania IMPACT1, którzy mieli napad zlokalizowany w krtani, mogli być bezpośrednio włączeni do IMPACT2.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> C1-inh 10 U/kg: 39 C1-inh 20 U/kg: 43 PLC: 42</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- okres od rozpoczęcia leczenia do złagodzenia objawów.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów, u których nasilenie <math>\geq</math>1 z początkowych objawów klinicznych HAE w ciągu 2–4 h po rozpoczęciu leczenia było większe;</li> <li>- całkowita liczbę epizodów wymiotów w ciągu 4 h od rozpoczęcia leczenia;</li> <li>- ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla ikatybantu</b>			
<p><b>FAST-3</b> Lumry 2011, Lumry 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies Inc.</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym randomizowane badanie III fazy,</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 64 ośrodki w 9 krajach: USA, Australia, Kanada, Węgry, Izrael, Rumunia, Rosja, RPA, Ukraina</p> <p>Ośrodki zlokalizowane w Meksyku i Turcji nie zrekrutowały żadnego pacjenta</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Randomizacja:</b> 1:1 zwalidowaną scentralizowaną techniką minimalizacji stochastycznej [stosunek 80:20]</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, brak zaślepienia w fazie przedłużonej</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> jednorazowa dawka 30 mg w przypadku ostrego ataku obrzęku</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 14 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa (dane dotyczące działań niepożądanych podano po 16 dniach).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom C1-inh &lt;50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku),</li> <li>- wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 godzin przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skórny), lub łagodny obrzęk kraniowy,</li> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- świadoma zgoda.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego,</li> <li>- wcześniejsze leczenie IKA,</li> <li>- uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca,</li> <li>- stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku,</li> <li>- stosowanie ACEi,</li> <li>- poważne choroby współistniejące,</li> <li>- ciąża lub laktacja.</li> </ul> <p>Po pierwszym ataku wszyscy pacjenci mogli przejść do fazy OLE, w której ikatybant 30 mg s.c. był podawany w celu leczenia kolejnych napadów HAE, które były na tyle poważne, że uzasadniały leczenie. Dozwolono maksymalnie trzy wstrzyknięcia w odstępie 6 godzin, jeśli napad się pogorszył lub objawy pozostały nasilone. Jeśli objawy nasiliły się po upływie 48 h od początkowego leczenia, zdarzenie należało uznać za nowy napad.</p> <p>W trakcie napadów HAE dozwolone były terapie ratunkowe takie jak siarczan morfiny lub równoważny niskodawkowy środek narkotyczny, środki przeciwwymiotne, świeżo mrożone osocze, epinefryna, koncentrat inhibitora C1 i niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>IKA: 46 PLC: 47</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku,</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku),</li> <li>- czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku,</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia),</li> <li>- odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>HGT-FIR-086</b> <i>Farkas 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies Inc. Lexington, Mass</p>	<p><b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy III</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 26 ośrodków w 10 krajach: Australia, Austria, Kanada, Kolumbia, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, USA, Hiszpania</p> <p><b>Liczba ramion:</b> jednoramienne</p> <p><b>Randomizacja:</b> brak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> open-label</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nieokreślony</p> <p><b>Interwencja:</b> kатыbant, w podaniu podskórnym (s.c.) pojedyncza dawka 0,4 mg/kg, maksymalna dawka jednorazowa 30 mg</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 90 dni</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 2 - 17 lat w momencie pierwszego napadu HAE;</li> <li>- pacjenci przed i po okresie dojrzewania doświadczający ostrych napadów HAE w obrębie skóry, jamy brzusznej lub krtani leczeni IKA;</li> <li>- pacjenci przed i po okresie dojrzewania z HAE, którzy są leczeni IKA, ale nie podczas napadu;</li> <li>- udokumentowana diagnoza HAE typu I lub II: wywiad rodzinny, charakterystyczne objawy ataków, nawracające ataki, niedobór C1-inh i wykluczenie innych form obrzęku naczynioruchowego;</li> <li>- świadoma zgoda.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego innego niż HAE;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym obejmującym użycie dowolnego badanego produktu (leku lub wyrobu medycznego) w ciągu 30 dni przed zapisem do badania lub w dowolnym momencie w trakcie badania;</li> <li>- każdy znany czynnik / choroba, która może wpływać na przebieg badania lub interpretację wyników;</li> <li>- wrodzone lub nabyte wady serca, które znacząco wpływają na czynność serca;</li> <li>- leczenie inh bitorami ACE w ciągu 7 dni przed leczeniem.</li> <li>- stosowanie antykoncepcji hormonalnej w ciągu 90 dni przed przystąpieniem do badania;</li> <li>- stosowanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metylotestosteron, testosteron) w ciągu 90 dni przed przystąpieniem do badania.</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią.</li> <li>- stan fizyczny, który utrudnia określenie stanu pokwitania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 32</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR) na podstawie ocenianej przez badacza złożonej punktacji objawów po leczeniu, definiowanej jako najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym uzyskano 20% lub więcej poprawy w złożonej punktacji objawów, bez pogorszenia żadnego pojedynczego wyniku składowego;</li> <li>- czas do wystąpienia minimalnych objawów (TTMS), definiowany jako najwcześniejszy czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały (remisja kliniczna);</li> <li>- farmakokinetyka.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia ustąpienia objawów (TOSR) dla złożonych ocenianych przez badacza wyników objawów [Ramy czasowe: od rozpoczęcia podawania badanego leku do 8,5 lub 12 godzin po podaniu]</li> <li>- TOSR dla skorygowanych wyników skali bólu twarzy (FPS-R) [ramy czasowe: od rozpoczęcia podawania badanego leku do 28 lub 52 godzin po podaniu]</li> <li>- TOSR w przypadku twarzy, nóg, aktywności, płaczu i pocieszenia (FLACC)</li> <li>- liczba uczestników z nasileniem objawów klinicznych dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) od 2 do 4 godzin po podaniu</li> <li>- czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>

HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; C1-inh – inhibitor C1 esterazy; ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; KoA – konestat alfa, PLC – placebo; VAS – wizualna skala analogowa; IgE – immunoglobuliny w klasie E; TEQ – kwestionariusz oceny efektu terapeutycznego, specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego; AAE – nabyty obrzęk naczynioruchowy; IKA – ikatybant; OLE – przedłużona faza open-label; s.c. – podanie podskórne; TOSR – czas do wystąpienia złagodzenia objawów; TTMS – czas do wystąpienia minimalnych objawów; FPS-R – zrewidowana skala bólu twarzy (Faces Pain Scale-Revised); FLACC – skala Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Przeglądy systematyczne włączone przez wnioskodawcę zostały ocenione przy użyciu skali AMSTAR II, w związku z faktem, że wyniki przeglądów systematycznych nie są przedmiotem niniejszej AWA, nie będą przedstawiane. Zgodnie z przyjętym standardem w ocenie dokonanej przez wnioskodawcę uznano domenę 2., 4., 7., 9., 11., 13. oraz 15. za domeny kluczowe, określane również krytycznymi. W żadnym z odnalezionych przeglądów nie przeprowadzono metaanalizy, metodologicznie 8 przeglądów oceniono jako krytycznie niskiej jakości 1 przegląd jako praca niskiej jakości. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania interwencji wnioskowanej tj. konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest) oraz preparatów wybranych na komparatory tj. osoczopochodnego C1-INH (produkt leczniczy Berinert) oraz antagonisty receptora B2 dla bradykininy – ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W opracowaniach podkreślono, że wszystkie opcje terapeutyczne są skuteczne, szybki początek działania, utrzymujące się efekty kliniczne oraz korzystny profil bezpieczeństwa rekombinowanego C1-INH stanowią o jego efektywnym zastosowaniu w leczeniu ostrych napadów HAE, jest najlepiej udokumentowaną opcją w pierwszej linii leczenia. Bezpośrednie porównanie efektów klinicznych tych preparatów jest aktualnie niemożliwe ze względu na charakter choroby.

Szczegółowe dane dotyczące oceny jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy znajdują się w rozdziale 14.12. *Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*, opis przedstawiono w tabeli 168.

Wnioskodawca w ramach analizy dokonał oceny wiarygodności włączonych badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Wyniki oceny jakości wg wnioskodawcy badań, które omówiono w niniejszej AWA zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych wg wnioskodawcy**

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne
C1 1205-01	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
	randomizacja blokowa (wielkość bloku: 3), centralna (niezależny statystyk), bez stratyfikacji, w stosunku 1:1:1	randomizacja centralna z zastosowaniem IVRS wskazuje, że kod randomizacji pozostał ukryty	badanie podwójnie zaślepione w grupie placebo stosowano sól fizjologiczną	badanie z podwójnym zamaskowaniem wyniki nie zostały ujawnione żadnemu personelowi, dopóki badanie nie zostało odślepione	przedstawiono odsetek pacjentów którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami, odsetek i przyczyny nieukończenia badania pomiędzy grupami były podobne	wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych	niewie ka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (<20 w każdej z grup)
C1 1310	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na płeć i lokalizację ataku HAE (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji) w stosunku 3:2	randomizacja centralna pozwala przypuszczać, że kod randomizacji pozostał ukryty	badanie podwójnie zaślepione w grupie placebo stosowano sól fizjologiczną	badanie z podwójnym zamaskowaniem lekarzy i pacjentów	nie podano informacji na temat osób utraconych z okresu obserwacji – prawdopodobnie nie było takich pacjentów	brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu	relatywnie niewie ka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (<50 w każdej z grup)



Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne
I.M.P.A.C.T.1	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem centralnego, zwalidowanego systemu	randomizacja centralna z zastosowaniem zwalidowanego systemu komputerowego wskazuje, że kod randomizacji mógł być ukryty	badanie z podwójnym zamaskowaniem lekarzy i pacjentów; objętość i wygląd stosowanych interwencji i placebo był identyczny	badanie z podwójnym zamaskowaniem lekarzy i pacjentów	nie podano informacji na temat osób utraconych z okresu obserwacji – prawdopodobnie nie było takich pacjentów	brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu	relatywnie niewiele ka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (<50 w każdej z grup)
FAST-3	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niejasne
	badanie określone jako randomizowane; randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej (80:20)	randomizacja centralna pozwala przypuszczać, że kod randomizacji pozostał ukryty	badanie z podwójnym zamaskowaniem  brak dokładniejszych danych	badanie z podwójnym zamaskowaniem  brak dokładniejszych danych	z okresu obserwacji oraz z badania utracono 1 pacjenta	brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu	relatywnie niewiele ka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (<50 w każdej z grup)

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy badań kohortowych z grupą kontrolną oceniono na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. Badania te nie są przedmiotem niniejszej AWA.

Szczegółowe dane dotyczące oceny jakości badań kohortowych z grupą kontrolną włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy znajdują się w rozdziale 14.11. **Ocena badań z grupą kontrolną w skali NOS**, opis przedstawiono w tabeli 167.

Do analizy włączono również badania jednoramienne, które poddano ocenie zgodnie z kryteriami NICE. Wyniki oceny jakości wg wnioskodawcy badań jednoramiennych, które omówiono w niniejszej AWA zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ocena jakości badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

	wielo- ośrodkowość	opis założeń	kryteria populacji	definicja punktów końcowych	prospektywny charakter	pacjenci byli włączani kolejno	opis wyników	analiza grup	ocena
OLE 1205-01	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
OLE 1310	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Reshef 2019	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
IMPACT2	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
OLE FAST-3	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Farkas 2017	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- w badaniu C1 1205-01 dawkowanie konestatu alfa wynosiło 50 j/kg, przy czym nie wskazano, czy w przypadku osób o masie ciała  $\geq 84$  kg stosowano stałą dawkę 4200 j;
- w badaniach C1 1205-01, C1 1310, IMPACT 1, FAST-3 leczono jedynie po jednym ataku obrzęku u pacjenta w *fazie randomizowanej* [przyp. Agencji];
- w badaniu IMPACT 1 rekrutowano jedynie pacjentów z atakiem obrzęku w obrębie brzucha lub twarzy;
- w badaniu FAST-3 wykluczano pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi, randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej;
- w badaniu Reshef 2019 relatywnie duża liczba pacjentów nie ukończyła badania (25%).

**Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- część badań włączona przez wnioskodawcę do analizy nie posiada publicznych wersji protokołów, przez co weryfikacja założeń i struktury projektu badania nie jest w pełni możliwa;
- z badań wykluczono pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanych technologii w leczeniu takich obrzęków (ze względów etycznych było to uzasadnione, jednakże jest to ograniczeniem analizy);
- posługiwanie się przez badaczy surogatami obok twardych punktów końcowych, mimo ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi wiąże się z niepewnością. 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;
- nie odnaleziono uzasadnienia dla przedstawiania w ramach publikacji Zuraw 2010 łącznych wyników pochodzących z badań C1 1205-01 oraz C1 1310. Badania zgodnie z treścią publikacji były dwiema niezależnymi próbami klinicznymi, które charakteryzowała również heterogeniczność populacji (kryteria włączenia ze względu na wiek różniły się między badaniami w sposób mogący istotnie przekładać się na jakość wyników), wyniki badań dla poszczególnych prób stanowią załącznik, materiał dodatkowy widoczny dla użytkowników online;
- włączona i analizowana populacja badania C1 1205-01 nie była dobrze zbalansowana w chwili randomizacji, reprezentacja płci oraz charakterystyka pacjentów ocenianych przez wskaźnik masy ciała (BMI) w badaniu były niewyównane;
- w badaniu C1 1205-01 część chorych (37%) otrzymywała leczenie interferujące z oceną skuteczności konestatu alfa (chorzy mieli możliwość leczenia profilaktycznego za pomocą leków antyfibrynolitycznych, androgenów, osoczopochodnych preparatów C1-inh lub ich kombinacje, przez co mogli mieć łagodniejszy przebieg ataku HAE). Stosowanie takich leków w okresie ostatnich 7 dni przed było kryterium wykluczenia w badaniu IMPACT1;
- w badaniu IMPACT 1/2 wyniki dla populacji pediatrycznej zostały przedstawione jako analiza post-hoc, mając na uwadze fizjologiczne różnice między rozwijającym się organizmem dziecka oraz nastolatka w porównaniu do osób dorosłych, wyniki pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji do ukończenia 18 r.ż. powinny być raportowane oddzielnie;
- w badaniach dotyczących ikatybant dla populacji dorosłej uprzednie stosowanie ocenianej interwencji stanowiło bezwzględne kryterium wyłączenia, z kolei w badaniu populacji pediatrycznej włączano pacjentów po ekspozycji na ikatybant;
- badania z zastosowaniem ikatybantu dotyczą podawania leku u pacjentów z obrzękami w określonych lokalizacjach, w badaniu FAST-3 uwzględniono pacjentów z obrzękiem krtaniowym o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, a wykluczono chorych z obrzękiem krtaniowym o ciężkim przebiegu. W badaniu I.M.P.A.C.T.1 z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy włączono tylko chorych z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono skóry) lub twarzy (wykluczono krtaniowy).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy:

- nie zidentyfikowano badań z bezpośrednim porównaniem wnioskowanej interwencji (konestatu alfa, w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jak również konestatu alfa w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) względem komparatorów (koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu) w analizowanej populacji pacjentów;
- w badaniach RCT dla konestatu alfa, analizowaną interwencję podawał personel medyczny, konestat alfa nie był stosowany w postaci zestawu do samodzielnego podawania, tzn. zawierającego proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, niemniej jednak była to ta sama substancja czynna, dawkowana zgodnie z zaleceniami w ChPL Ruconest;
- pomimo zidentyfikowania badań RCT w których KoA, C1-inh i IKA porównywano do PLC, z uwagi na wysoką heterogenność nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, jak również wykonania metaanalizy sieciowej w zakresie oceny efektywności klinicznej konestatu alfa względem komparatorów w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dokonano przedstawienia wyników porównania KoA, C1-inh i IKA względem PLC; porównanie takie nie pozwala na rzetelne wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej analizowanych preparatów (wyniki poszczególnych porównań analizowano oddzielnie). Przeprowadzenie porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo) jest jednak postępowaniem zgodnym z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w przypadku sytuacji braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania bezpośredniego i pośredniego;
- zróżnicowane definicje punktów końcowych oraz różne okresy obserwacji w badaniach dla konestatu alfa i komparatorów uniemożliwiają porównanie wyników badań jak również utrudniają zestawienie wyników;
- w badaniach dla konestatu alfa i komparatorów często stosowano subiektywne skale (np. ocena nasilenia objawów obrzęku przez pacjenta w skali VAS, TEQ, czy skala intensywności obrzęku), niemniej jednak nie istnieją inne, bardziej obiektywne metody oceny analizowanych punktów końcowych;
- w badaniach, w których konestat alfa stosowano samodzielnie/w domu nie podano wprost, że analizowaną interwencję podawano za pomocą zestawu do samodzielnego podawania, tzn. zawierającego proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; w większości badań uwzględnionych w analizie konestat alfa podawany był przez personel medyczny lub nie podano informacji, co do osoby przygotowującej lek i dokonującej wstrzyknięcia;
- w badaniach randomizowanych dla konestatu alfa i komparatorów uczestniczyło relatywnie niewiele pacjentów (poniżej 50 osób w ramieniu). Postępowanie takie może się niekorzystnie odbić na poziomie obliczeń statystycznych i w efekcie może doprowadzić do niepełnego lub zafałszowanego wnioskowania z otrzymanych danych. Niemniej jednak ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób ultraradkich występujących z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 000 osób w populacji polskiej.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu 1205-01 wyniki skuteczności raportowane przez pacjentów istotnie różnią się od wyników zgodnych z oceną badaczy (którzy raportują wyższą skuteczność konestatu alfa, poprzez krótszy czas do wystąpienia zakładanych punktów końcowych), ponadto analiza wyników skuteczności wg badaczy na podstawie parametru HR wskazuje na brak istotności statystycznej hazardu, ponadto zauważalna jest poprawa skuteczności konestatu alfa dla wyniku TOSR między fazą OLE, gdzie mediana czasu w zależności od ilości napadów wynosiła około 60 min, a fazą RCT w której mediana wyniosła ponad 2 h;
- w fazie przedłużonej badania 1310 rozkład lokalizacji napadów HAE był istotnie różny od fazy RCT, co wpływa na ograniczone wnioskowanie nt skuteczności między fazą RCT a OLE;
- w badaniach I.M.P.A.C.T.1/2 do definiowania skuteczności C1-inh u pacjentów nie zastosowano żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta, dotyczyło to głównych punktów końcowych, w odróżnieniu do badań dla konestatu alfa, w których wykorzystano VAS, TEQ oraz ocenę przez badacza;

- w badaniach I.M.P.A.C.T.1/2 u jednego z analizowanych pacjentów retrospektywnie nie potwierdzono w teście genetycznym diagnozy HAE, w związku z czym należy uznać, że było to poważne naruszenie protokołu badania klinicznego, w którym jednym z głównych kryteriów włączenia pacjenta stanowiło laboratoryjne zdiagnozowanie HAE typu I lub II, ponowne przebadanie pacjenta, a następnie stwierdzeniu braku właściwej diagnozy po wykazaniu nieskuteczności analizowanej interwencji, przy jednoczesnym wprowadzeniu do zakresu danych wartości ekstremalnych jest działaniem istotnie wpływającym na wiarygodność wyników prowadzonego w ten sposób badania;
- w fazie kontrolowanej badania FAST-3 dozwolone było tylko jedno wstrzyknięcie ikatybantu, podczas gdy w fazie OLE można było podać do trzech wstrzyknięć w leczeniu pojedynczego napadu HAE niezależnie od lokalizacji. Otwarty projekt płynnego przejścia pacjentów do fazy przedłużonej FAST-3 mógł skłaniać pacjentów do pewnych oczekiwanych korzyści, którzy byli świadomi dalszej kontynuacji udziału;
- 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; ogółem w badaniu odnotowano napad skórny u 16 (72,7%) chorych, napad brzuszny u 5 (22,7%) chorych oraz napad obejmujący jednocześnie skórę i jamę brzuszną u 1 (4,5%) pacjenta (nie odnotowano napadów krtaniowych); w doniesieniu konferencyjnym Kessel 2019, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących >1 leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórne/brzuszne, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtaniowe;
- w przypadku analizy danych dla populacji pediatrycznej kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań w prostym porównaniu różniły się między sobą. W szczególności występowały różnice w wieku dzieci rekrutowanych do badań, przez co można było wyróżnić badania oceniające głównie populację dzieci (średnio 8-12 lat, Reshef 2019 oraz Farkas 2017) oraz badania oceniające populację młodzieży (średnio 16 lat, IMPACT1/2 oraz Baker 2017). Różnice występowały także w kryteriach dotyczących jednostki chorobowej. Do badań IMPACT1/2 oraz Baker 2017 w fazie RCT, a także w badaniu Reshef 2019 włączano pacjentów z objawami występującymi w ciągu 5 godzin przed leczeniem (IMPACT1/2)/oceną badacza (Baker 2017). W badaniach określono wymagania dotyczące nasilenia objawów (umiarkowane lub ciężkie), a w badaniu IMPACT1/2 także efekty leczenia (osiągnięcie umiarkowanego nasilenia leczonych objawów);
- włączone badania różnie definiowały punkty końcowe uwzględnione w analizie, co utrudnia interpretację zestawianych wyników; w badaniu Farkas 2017 oceniającym zastosowanie ikatybantu u dzieci ocena polegała na uśrednieniu wyników oceny nasilenia dla poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali. Z kolei w próbach Baker 2017 oraz Reshef 2019 wyniki dla tego punktu końcowego określano przy użyciu skali VAS. W próbie IMPACT1/2 przebieg leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi pacjenta na określone pytania. Zaznaczyć należy, że definicja stosowana w badaniu Farkas 2017 była najbardziej złożoną w porównaniu do definicji w pozostałych badaniach;
- w badaniu Farkas 2017 analizie poddano przyjęcie pojedynczej dawki ikatybantu przy jednym napadzie (w dodatkowym doniesieniu przedstawiono również w ograniczonym zakresie wyniki oceny skuteczności 2 oraz 3 podania leku, w kolejnych napadach); w badaniach dla komparatorów pacjenci mogli przyjmować leki wielokrotnie w ramach leczenia kolejnych napadów, co ogranicza możliwość właściwego porównania skuteczności leczenia;

#### **4.1.5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii na podstawie przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

##### **4.1.5.1. Badanie C1 1205-01 (Zuraw 2010, Riedl 2013)**

W publikacji Zuraw 2010 przedstawiono zbiorczo, że dwa badania C1 1205-01 i C1 1304-01 były niezależnymi, randomizowanymi, kontrolowanymi roztworem soli fizjologicznej (jako punkt odniesienia), podwójnie ślepyimi próbami w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa klinicznego i laboratoryjnego konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u pacjentów z HAE. Badania były podobne pod względem projektu, kryteriów włączenia, wyłączenia i punktów końcowych. Badanie C1 1205-01 (identyfikator NCT00225147) zostało przeprowadzone w ośrodkach amerykańskich i kanadyjskich („North American”), z kolei C1 1304-01 (NCT00262301) przeprowadzono w ośrodkach we Włoszech, Hiszpanii, Rumunii, Wielkiej Brytanii i Izraelu (nazywane również badaniem „europejskim”), oba przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.

Protokoły badań zostały zatwierdzone przez komisję etyczną lub instytucjonalną komisję rewizyjną w każdym ośrodku. Każde badanie było monitorowane przez niezależny komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa.

W badaniu C1 1205-01 39 pacjentów zostało zrandomizowanych, a 38 otrzymywało leczenie – 13 otrzymywało 100 U/kg, 12 otrzymywało 50 U/kg, a 13 otrzymywało sól fizjologiczną (placebo). Jeden pacjent, przydzielony losowo do otrzymywania 50 U/kg rHc1INH, nie był leczony, ponieważ ogólne nasilenie VAS wynosiło <50 mm. Ośmiu pacjentów nie ukończyło okresu obserwacji trwającego do 90 dni po leczeniu; u 4 pacjentów zastosowano leczenie kolejnego napadu za pomocą konestatu alfa drogą dostępu open-label, 4 kolejnych zostało utraconych z obserwacji. Żaden pacjent nie został wycofany z badań z powodu rozwoju zagrażającego życiu ataku po podaniu badanego leku.

Charakterystyka włączonych pacjentów, u których podano co najmniej jedną dawkę leku była dość zróżnicowana. Do badania C1 1205-01 włączono 5 (stanowiących 38%) mężczyzn stosujących KoA w dawce 100 U/kg, 4 (33%) stosujących dawkę 50 U/kg oraz 1 (8%) w grupie kontrolnej, przez co należy uznać, że randomizacja pod względem reprezentacji płci w badaniu była niewyrównana. Średni wiek pacjentów, u których leczono atak HAE wyniósł 34,2±15,7 (zakres 17-66) roku życia w grupie 100 U/kg, 40,7±12,2 (20-59) w grupie 50 U/kg oraz 32,4±11,3 (17-55) w grupie kontrolnej, z przeważającą, stanowiącą co najmniej 85% populacją pacjentów z przedziału wiekowego między 18. a 65. r.ż., ze względu na wiek grupy były porównywalne. Pod względem rasy pacjentów w badaniu uczestniczyło dwóch Azjatów oraz jeden przedstawiciel rasy czarnej, pozostałych 35 uczestników sklasyfikowano do rasy białej. Średnia wartość wskaźnika masy ciała kształtowała się w następujący sposób: 26,1±5,3 kg/m<sup>2</sup> w grupie 100 U/kg, 29,8±7,1 kg/m<sup>2</sup> w grupie 50 U/kg oraz 25,6±5,8 kg/m<sup>2</sup> w grupie soli fizjologicznej, w związku z przyjętą klasyfikacją BMI pacjenci w grupie 100 U/kg oraz grupie kontrolnej mieli nadwagę, z kolei u pacjentów z grupy 50 U/kg należy podejrzewać rozpoznanie otyłości, charakterystyka pacjentów nie była wyrównana.

Fazę OLE przeprowadzono w 20 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Kwalifikacja pacjentów została określona na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia obowiązujących w fazie badania z podwójnie ślepą próbą. Napad kwalifikowano do leczenia konestatem alfa jeśli spełniał następujące kryteria: obrzęk brzuszny, twarzowo-gardłowy, krtani, moczowo-płciowy i/lub obwodowy obrzęk naczyń ruchowy; mniej niż 5 godzin od wystąpienia; ogólny wynik nasilenia wynoszący ≥50 mm VAS; brak poprawy przed leczeniem w ogólnym wyniku nasilenia o 20 mm. Jeśli pacjent był leczony w fazie podwójnie ślepej próby, klasyfikowano to jako atak 1, ale nie uwzględniono go w analizie OLE, aby zapewnić wiarygodność oceny immunogenności.

Włączono 62 pacjentów z 168 napadami HAE, od 1 marca 2007 do 20 stycznia 2010. Dwunastu pacjentów leczono w fazie podwójnie ślepej próby. Pacjenci doświadczyli jednego ataku w przypadku 20 chorych, 34 pacjentów było leczonych na 2 do 5 ataków, 8 pacjentów było leczonych na 6 do 8 ataków. Dyskontynuację odnotowano dla 10 pacjentów (6 wycofało zgodę, 4 utraciło możliwość obserwacji; żaden nie był spowodowany przez jakiegokolwiek AE). Warto zauważyć, że średni ogólny wynik w skali VAS na początku badania wynosił od 74 do 83 mm. Łącznie 151 ze 168 napadów (89,9%) było leczonych pojedynczą dawką konestatu alfa w dawce 50 U/kg i nie zaobserwowano konieczności stosowania dodatkowej dawki w kolejnych leczonych napadach.

W związku z faktem, że ostatecznie produkt leczniczy Ruconest zarejestrowano z dawkowaniem zależnym od masy ciała pacjenta, gdzie przyjęto jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 U/kg masy ciała w przypadku osób do 84 kg oraz jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 U (2 fiołki) u pacjentów z masą ciała równą i powyżej 84 kg wyniki skuteczności zostaną przedstawione dla pacjentów stosujących dawkowanie zgodne z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego.

## Wyniki skuteczności klinicznej

**Tabela 35. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do minimalnych objawów napadów HAE w badaniu C1 1205-01 w fazie RCT oraz OLE**

Punkt końcowy	KoA 50 U/kg Mediana (95% CI)	n	PLC (sól fizjologiczna) Mediana (95% CI)	n	HR (95% CI)
<b>Czas do początku złagodzenia objawów [min]</b>					
Faza RCT – pacjent	122 (72; 136)	12	495 (245; 520)	29	2,68 (1,23; 5,85)
Faza RCT – badacz	71 (42; 124)		245 (60; 495)		1,61 (0,76; 3,43)

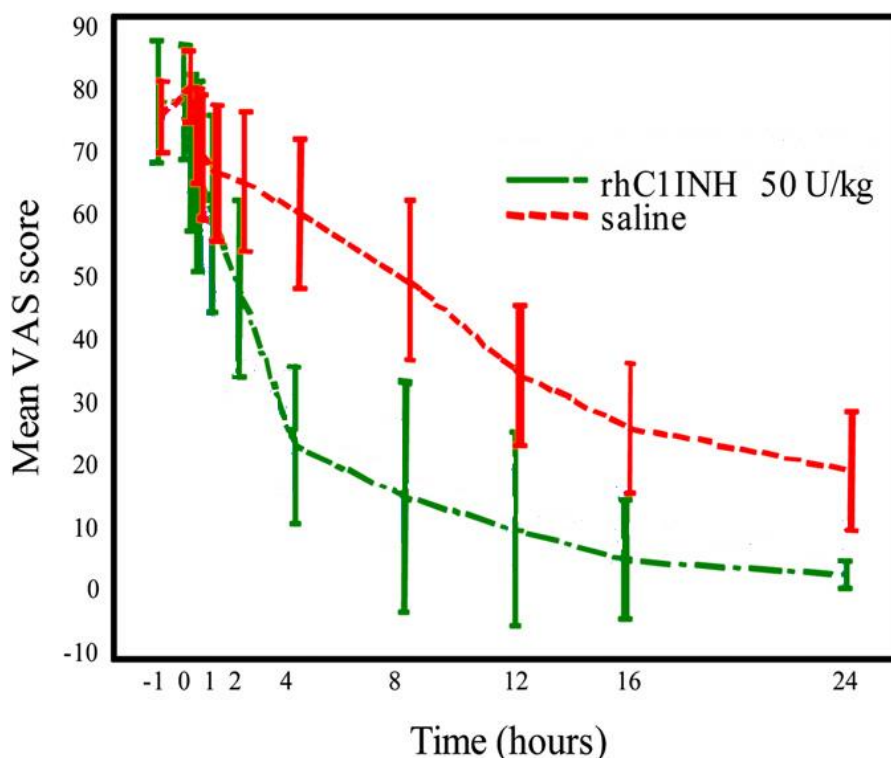
Punkt końcowy		KoA 50 U/kg Mediana (95% CI)	n	PLC (sól fizjologiczna) Mediana (95% CI)	n	HR (95% CI)
OLE	1 napad	62,5 (38,0; 76,0)	50	-	-	-
	2 napad	60,5 (39,0; 65,0)	42	-	-	-
	3 napad	37,0 (33,0; 60,0)	26	-	-	-
	4 napad	51,0 (30,0; 114,0)	20	-	-	-
	5 napad	67,0 (30,0; 124,0)	15	-	-	-
<b>Czas do minimalnych objawów [min]</b>						
Faza RCT – pacjent		247 (243; 484)	12	1210 (970; 1500)	29	3,86 (1,71; 8,72)
Faza RCT – badacz		250 (242; 265)		780 (255; 1440)		1,95 (0,90; 4,22)
OLE	1 napad	145,0 (124,0; 256,0)	50	-	-	-
	2 napad	228,0 (120,0; 250,0)	42	-	-	-
	3 napad	120,0 (80,0; 265,0)	26	-	-	-
	4 napad	242,5 (85,0; 970,0)	20	-	-	-
	5 napad	244,0 (127,0; 335,0)	15	-	-	-

Czas do początku łagodzenia objawów – zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ciężkości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w minimum jednej lokalizacji, dla której najwcześniej odnotowano trwałą poprawę w ocenie pacjenta oraz jako zmianę o jeden punkt w zdefiniowanej przez badaczy skali. Badacze ocenili nasilenie objawów obrzęku naczynioruchowego w tych samych punktach czasowych dla każdej lokalizacji za pomocą 6-punktowej skali w zakresie od 0 (brak objawów) do 5 (objawy zagrażające życiu).

Czas do minimalnych objawów – zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ciężkości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o 20 mm lub badacz przyznał o jeden punkt mniej we wszystkich lokalizacjach, w których zanotowano obrzęk na początku ataku.

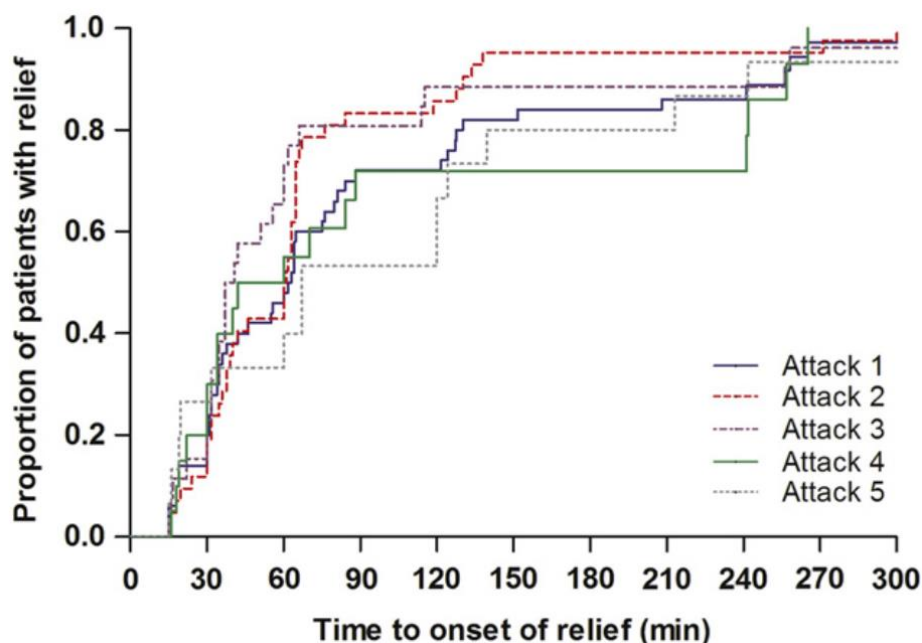
W badaniu wykazano, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do łagodzenia objawów napadu HAE po upływie około 2 godzin w ocenie subiektywnej dokonywanej przez pacjentów lub po upływie nieco ponad godziny w ocenie przeprowadzonej przez badaczy. W grupie pacjentów, którym podawano sól fizjologiczną podczas napadu jako kontrolę w badaniu, łagodzenie objawów nastąpiło po upływie około 8,5 godziny w przypadku oceny dokonanej przez pacjentów oraz 4 godzin w przypadku oceny badaczy. Na podstawie zgromadzonych danych autorzy publikacji Zuraw 2010 przedstawili współczynniki hazardu ryzyka dla tego punktu końcowego, który wyniósł 2,68 (1,23; 5,85) dla porównania danych z ocen pacjentów (co oznacza, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do istotnego statystycznie, niemal trzykrotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia jakim jest złagodzenia objawów napadu, w rezultacie powodując skrócenie czasu jaki upływa od napadu do doznania ulgi przez pacjentów) oraz 1,61 (0,76;3,43) dla porównania danych z ocen dokonanych przez badaczy (co oznacza, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do nieistotnego pod względem statystycznym, niemal dwukrotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia jakim jest złagodzenia objawów napadu, w rezultacie powodując skrócenie czasu jaki upływa od napadu do zmniejszenia stopnia ciężkości napadu u pacjenta). Należy zauważyć, że wyniki skuteczności raportowane przez pacjentów istotnie różnią się od wyników zgodnych z oceną badaczy, ponadto wyniki tracą istotność statystyczną, co wzbudza pewne wątpliwości metodologiczne założeń tego badania. Wykazano również, że w fazie przedłużonej odnotowano niższe wyniki, niż te pochodzące z badania RCT, mediana wahała się wówczas od 37 do 67 min. Autorzy nie odnieśli się w ramach publikacji powiązanych z tym badaniem z czego może wynikać taka poprawa skuteczności ocenianego produktu w fazie leczenia open-label, zauważono, że niezależnie od ilości doświadczanych przez pacjentów napadów skuteczność była podobna.

Dla drugiego punktu końcowego, czyli czasu w którym obrzęk w każdej lokalizacji wykazuje odpowiedź na leczenie wykazano, że zastosowanie konestatu alfa minimalizuje HAE po upływie około 4 godzin zarówno w ocenie dokonywanej przez pacjentów jak i przeprowadzonej przez badaczy. W grupie kontrolnej, minimalizacja objawów nastąpiła po upływie ponad 20 godzin w przypadku oceny dokonanej przez pacjentów oraz 13 godzin w przypadku oceny badaczy. Przedstawiono również współczynniki hazardu ryzyka dla tego punktu końcowego, który wyniósł 3,86 (1,71;8,72) dla porównania danych z ocen pacjentów (co oznacza, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do istotnego statystycznie, niemal czterokrotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia jakim jest minimalizacja objawów napadu, w rezultacie powodując skrócenie czasu jaki upływa od napadu do uśmierzenia wszystkich występujących objawów u pacjentów) oraz 1,95 (0,90;4,22) dla porównania danych z ocen dokonanych przez badaczy (co oznacza, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do nieistotnego pod względem statystycznym, dwukrotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia jakim jest minimalizacja objawów napadu, w rezultacie powodując skrócenie czasu jaki upływa od napadu do zmniejszenia stopnia ciężkości każdej lokalizacji doświadczanego przez pacjenta napadu). Wykazano również, że w fazie przedłużonej odnotowano zbliżone wyniki, do tych pochodzących z badania RCT, mediana wahała się wówczas od 120 min u pacjentów z 3 napadami do 244 min w przypadku pacjentów z 5 napadem leczonym w fazie OLE.



**Rysunek 1. Przebieg średnich wyników mierzonych skalą VAS w czasie napadu HAE w grupach konestatu alfa i soli fizjologicznej (grupa kontrolna). Dane wskazują średnie z 95% CI.**

Wykres prezentuje szybki spadek nasilenia objawów raportowany przez pacjentów w punktacji skali VAS, w punkcie 0 obserwowano średni wynik na poziomie około 80 mm, który zmniejszył się do 60 mm w czasie około 2 godzin. Widoczny jest wyraźnie zaznaczony trend szybszego spadku w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej sól fizjologiczną. Przedziały ufnosci dla uzyskanych wartości średnich zahodzą na siebie w kilku punktach czasowych analizy. Wynik po dobie obserwacji nadal wykazuje istotną różnicę między grupami badania, korzyść po stronie interwencji.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera określający czas do początku łagodzenia objawów dla ataków od 1. do 5.

Wykres przedstawia proporcję pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy zdefiniowany jako początek łagodzenia objawów napadu w zależności od liczby doświadczonych napadów HAE. Mediana, rozumiana na wykresie typu Kalana Meiera jako 50% pacjentów w każdej z analizowanych grup jest zróżnicowana, mieszcząc się w zakresie między 30 a 70 min. W ciągu godziny od wystąpienia napadu złagodzenie objawów występuje u około 35% pacjentów doświadczających 5 ataków, 40% pacjentów doświadczających 1-2 ataków, 50% pacjentów doświadczających 4 ataków oraz 60% pacjentów, u których konestat alfa podawano w celu leczenia 3 ataków.

W fazie RCT w grupie pacjentów leczonych konestatem alfa w dawce 50 U/kg powodzenie leczenia odnotowano dla 100% pacjentów, w grupie PLC terapeutyczną porażkę odnotowano dla 59% pacjentów. W fazie przedłużonej wskaźnik odpowiedzi na leczenie był różny w zależności od ilości doświadczanych ataków, wachając się od 90% w grupie pacjentów z leczonymi 4 atakami do 100% w grupie pacjentów, u których leczeniu poddano 3 ataki HAE.

## Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów w badaniu C1 1205-01

Zdarzenie nieporządane	KoA 50 U/kg (N=12)	PLC (sól fizjologiczna) (N=29)
jakiegokolwiek AE	6	33
AE związane z leczeniem	0	3 (10%)
ciężkie lub poważne	2 (17%)	9 (31%)
żołądkowo-jelitowe	0	4 (14%)
związane z układem nerwowym	0	4 (14%)
infekcje	2 (17%)	1 (3%)
związane z miejscem podania	1 (8%)	2 (7%)
związane z kondycją skóry	2 (17%)	1 (3%)
mięśniowo-szkieletowe	1 (8%)	2 (7%)

U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odnotowanego działania niepożądanego. Wykazano, że zdarzenia występowały rzadziej w grupach z konestatem alfa niż w grupie soli fizjologicznej. Żadne



z poważnych AE nie zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z badanym lekiem. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w hematologii, rutynowych wynikach badań biochemicznych lub moczu, elektrokardiogramie i parametrach funkcji życiowych. Próbkę poekspozycyjną były ujemne u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 2, którzy jednorazowo wykazali wartości nieco wyższe od wartości granicznych. Wszystkie próbki z wartościami odcięcia IgG przeciwko C1-inh dały wynik negatywny w teście na przeciwciała neutralizujące (wyniki nie zostały przedstawione). Wszystkie wyniki oznaczeń przeciwciał IgM lub IgA anti-C1-inh były ujemne, zarówno przed ekspozycją, jak i po ekspozycji.

W fazie przedłużonej najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U 10 pacjentów zgłoszono 20 poważnych AE. Trzydzieści z nich to napady HAE zgłoszone przez 8 pacjentów. Pozostałe 7 poważnych zdarzeń zgłoszono u 4 pacjentów, w tym silne zawroty głowy u pacjenta 3 dni po leczeniu, zapalenie płuc dzień po leczeniu, dwukrotne wystąpienie urosepsy (6 i 46 dni po drugim leczonym ataku) oraz „swędzenie warg”. i miękkie podniebienie” wkrótce po leczeniu czwartego leczonego napadu u pacjenta.

#### 4.1.5.2. Badanie C1 1310 (Riedl 2014, Li 2015)

Było to randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo (sól fizjologiczna), wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie z otwartą fazą przedłużoną. Do udziału zakwalifikowano łącznie 227 pacjentów, z których 190 spełniło kryteria wejścia, ostatecznie fazę randomizowaną przeszło 75 pacjentów (44 zrandomizowanych do grupy interwencyjnej, 31 do grupy kontrolnej) w wieku co najmniej 13 lat (18 lat w przypadku pacjentów spoza Stanów Zjednoczonych i Kanady) z klinicznym podejrzeniem i potwierdzoną laboratoryjnie diagnozą HAE (wyściowa aktywność C1-inh w osoczu <50% normy i brak objawów nabytego obrzęku naczynioruchowego). Pacjenci z objawami zagrażającymi życiu w chwili zgłoszenia byli wykluczeni z randomizacji i leczenia z zachowaniem odpowiedniego standardu opieki.

Cztery godziny po podaniu można było podać lek ratunkowy (otwarta próba z konestatem alfa 50 U/kg do maksymalnie 4200 j.m.) pacjentom, u których nie osiągnięto początkowego złagodzenia objawów i odczuwano znaczny stopień bólu, dyskomfortu lub niepełnosprawność z powodu objawów HAE. Lek ratunkowy mógł być również podawany w dowolnym momencie pacjentom, u których wystąpiły zagrażające życiu objawy ze strony jamy ustnej i gardła. Jeśli pacjent otrzymywał konestat alfa w drodze dostępu otwartego lub jakiegokolwiek inny lek na napad HAE, czas do początku złagodzenia objawów był cenzurowany podczas ostatniej oceny TEQ.

Charakterystyka włączonych pacjentów, u których podano co najmniej jedną dawkę leku była dość dobrze zbalansowana. Do badania C1 1310 włączono 16 (36%) mężczyzn stosujących KoA oraz 12 (39%) mężczyzn do grupy kontrolnej, przez co należy uznać, że randomizacja pod względem reprezentacji płci w badaniu była wyrównana. Średni wiek pacjentów, u których leczono atak HAE wyniósł  $39,4 \pm 12,59$  (zakres 17-67) roku życia w grupie stosującej konestat alfa oraz  $41,4 \pm 15,38$  (18-69) w grupie kontrolnej, z przeważającą, stanowiącą co 95% populacją pacjentów z przedziału wiekowego między 18. a 65. r.ż., ze względu na wiek grupy były porównywalne. Pod względem rasy pacjentów w badaniu w grupie interwencyjnej uczestniczyło 95% pacjentów rasy białej, w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 97%. Ze względu na lokalizację napadu HAE, w grupie interwencyjnej: 19 było zlokalizowanych obwodowo, 16 w okolicy jamy brzusznej, 6 dotyczyło twarzy, 2 napady obejmowały gardło i krtani; w grupie kontrolnej odpowiednio: 14 obwodowych, 12 w jamie brzusznej, 2 twarzowe, 3 gardłowo-krtaniowe.

W dowolnym momencie, według uznania badacza (badaczy), pacjentom pozwolono otrzymać jakiegokolwiek inny lek ratunkowy HAE w przypadku napadów HAE, w tym antagonistów receptora bradykininy, inhibitory kalikreiny i pochodzący z osocza C1-INH w produkcie leczniczym Berinert. Leki ratunkowe mogą być również podawane w dowolnym momencie pacjentom, u których wystąpiły zagrażające życiu objawy ze strony gardła i krtani.

W badaniu leczenie ratunkowe lub zastosowanie niedozwolonych środków przez czasem do wystąpienia ulgi u pacjentów zostało zastosowane w 4 przypadkach grupy interwencyjnej i w 11 grupy kontrolnej.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli początku trwałego złagodzenia objawów podczas 24-godzinnej oceny, zostali ocenieni w ostatnim punkcie czasowym oceny (tj. zostali wyłączeni z analizy skuteczności od tego momentu). Pacjenci, którzy otrzymali niedozwolony lek towarzyszący lub konestat alfa jako lek ratunkowy w drodze dostępu open-label przed osiągnięciem trwałego złagodzenia objawów, byli cenzurowani w ostatnim czasie, w którym oceniano TEQ przed otrzymaniem leku ratunkowego lub leku niedozwolonego. Pacjenci, którzy nie doświadczyli minimalnych objawów w okresie oceny, również zostali ocenieni w ostatnim punkcie czasowym oceny.

W fazie OLE pacjenci byli leczeni w 8 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i po 1 ośrodku w Bułgarii, Izraelu, Włoszech, Macedonii, Polsce, Rumunii i Serbii. Wszyscy pacjenci, którzy byli leczeni w fazie randomizowanej,

kwalifikowali się do udziału w fazie OLE. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria włączenia i wyłączenia z badania RCT. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali rhC1INH w fazie RCT (albo jako leczenie randomizowane, albo jako lek ratunkowy w ramach otwartej próby), pierwszy atak w fazie OLE oznaczono jako atak 2. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali sól fizjologiczną w fazie RCT, pierwszy atak w fazie OLE został oznaczony jako atak 1.

W fazie OLE leczono 44 pacjentów z powodu 224 napadów HAE, pierwotnie podczas fazy RCT 24 (55%) było przydzielonych do grupy otrzymującej konestat alfa, 20 (45%) otrzymywało sól fizjologiczną. Ośmiu pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej sól fizjologiczną otrzymało konestat alfa jako lek ratunkowy podczas fazy RCT, dla 32 pacjentów pierwszy napad w fazie OLE został oznaczony jako atak 2, dla pozostałych 12 pierwszy atak fazy OLE został oznaczony jako atak 1. Badanie ukończyło 39 pacjentów. Dwie pacjentki wycofały zgodę, 1 z powodu ciąży, 1 w wyniku przeprowadzki, 1 się z powodu braku compliance. Większość pacjentów była rasy białej (95%), w badaniu był większy odsetek kobiet (26 z 44 [59%]). Najczęstszymi anatomicznymi lokalizacjami napadów HAE były jama brzuszna (45%) i obrzęki obwodowe (41%), podobne do rzeczywistego rozkładu napadów zgłaszanych przez pacjentów i lekarzy, jednak rozkład ten był różny od fazy RCT, gdzie najczęściej leczono napady zlokalizowane obwodowo.

### Wyniki skuteczności klinicznej

**Tabela 37. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do minimalnych objawów napadów HAE w badaniu C1 1310 w fazie RCT oraz OLE.**

Punkt końcowy	KoA 50 U/kg Mediana (95% CI)	n	PLC (sól fizjologiczna) Mediana (95% CI)	n	p
<b>Czas do początku łagodzenia objawów [min]</b>					
Faza RCT – pacjent w oparciu o TEQ	90 (61; 150)	44	152 (93; n.o.)	31	0,031
Faza RCT – pacjent w oparciu o VAS	75 (60; 105)		303 (81; 720)		0,003
Faza RCT – badacz	60 (49; 75)		105 (75; n.o.)		< 0,001
OLE – pacjent w oparciu o TEQ	75,0 (69; 89)	44	-	-	-
OLE – pacjent w oparciu o VAS	90,0 (77; 100)		-	-	-
OLE – badacz	74,5 (60; 76)		-	-	-
<b>Czas do minimalnych objawów [min]</b>					
Faza RCT – pacjent w oparciu o TEQ	303 (240; 720)	44	483 (300; 1,440)	31	0,078
Faza RCT – pacjent w oparciu o VAS	240 (177; 270)		362 (240; n.o.)		0,005
Faza RCT – badacz	330 (270; 361)		nie osiągnięto		0,047
OLE – pacjent w oparciu o TEQ	303,0 (211; 367)	44	-	-	-
OLE – pacjent w oparciu o VAS	243,0 (150; 272)		-	-	-
OLE – badacz	244,0 (181; 300)		-	-	-

Poza oceną w skali VAS oraz przez badacza zgodnie z metodologią badania C1 1205-01, w badaniu C1 1310 w każdym punkcie czasowym, dla każdej lokalizacji napadu, pacjenci dodatkowo oceniali nasilenie objawów z wykorzystaniem skali TEQ – 3 pytań (7-punktowa skali, od 1: „znacznie gorzej” do 7: „znacznie lepiej”;

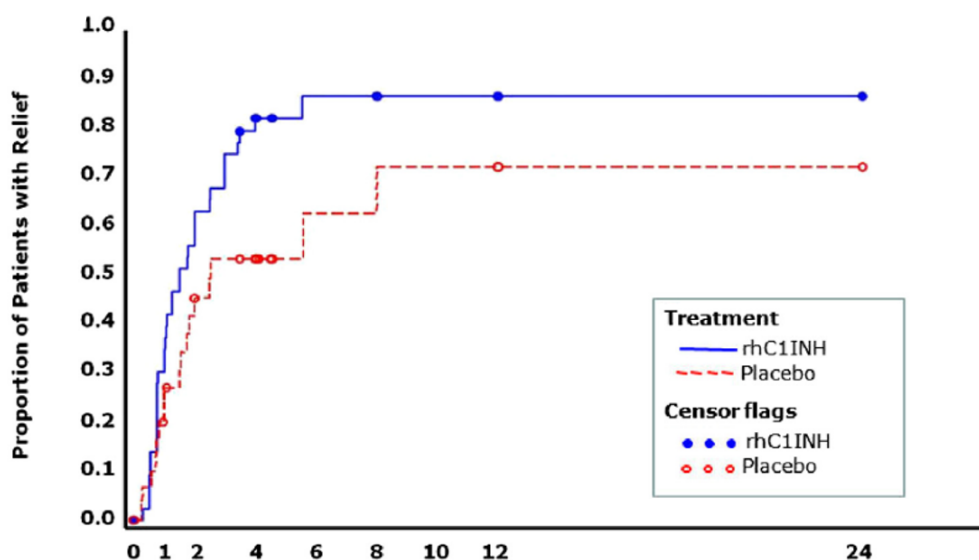
pytanie 1.: ogólna dotkliwość napadu; pytanie 2.: czy nasilenie napadu zmniejszyły się; pytanie 3.: czy w tej chwili objawy są minimalne).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dla oceny skuteczności leczenia konestatem alfa był czas do wystąpienia trwałej ulgi, w oparciu o TEQ, rozumiany jako czas między dawką a pierwszym punktem czasowym, w którym pacjent zgłosił wszystkie poniższe informacje w odniesieniu do głównego miejsca ataku: odpowiedź „trochę lepsza”, „lepsza” lub „znacznie lepsza” na pytanie 1., „tak” na pytanie 2.

Czas do wystąpienia minimalnych objawów w oparciu o TEQ, zdefiniowano jako czas między podaniem dawki a pierwszym punktem czasowym, w którym pacjent zgłosił odpowiedź „tak” na pytanie 3 TEQ oraz warunki określone w punkcie powyższym dla wszystkich lokalizacji ataku.

W badaniu wykazano, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do łagodzenia objawów napadu HAE po upływie około 1,5 godziny w ocenie dokonywanej przez pacjentów na podstawie skali TEQ, 1,3 godziny w ocenie dokonywanej w skali VAS lub po upływie godziny w ocenie przeprowadzonej przez badaczy. W grupie pacjentów, którym podawano sól fizjologiczną podczas napadu jako kontrolę w badaniu, łagodzenie objawów nastąpiło po upływie około 2,5 godziny w przypadku oceny TEQ, 5 godzin zgodnie ze skalą VAS oraz niemal 2 godzin w przypadku oceny badaczy. Wszystkie wyniki były istotnie statystycznie różne między grupami, wartość p została obliczona dwustronnym testem log-rank z przyjętym poziomem  $\alpha=5\%$ , stratyfikowanym ze względu na lokalizację napadu. Uwagę zwraca heterogeniczność wyników pochodzących z trzech ocen założonych przez projekt badania, nie zamieszczono informacji jaki czas był potrzebny pacjentom do wypełnienia kwestionariuszy oraz dokonania oceny na skali VAS. Z uwagi na jednostkę miary jaką są minuty kolejność dokonywanych ocen mogła mieć znaczenie na uzyskiwane wyniki od poszczególnych pacjentów jednocześnie przekładając się na wynik końcowy, będący agregatem pojedynczych danych.

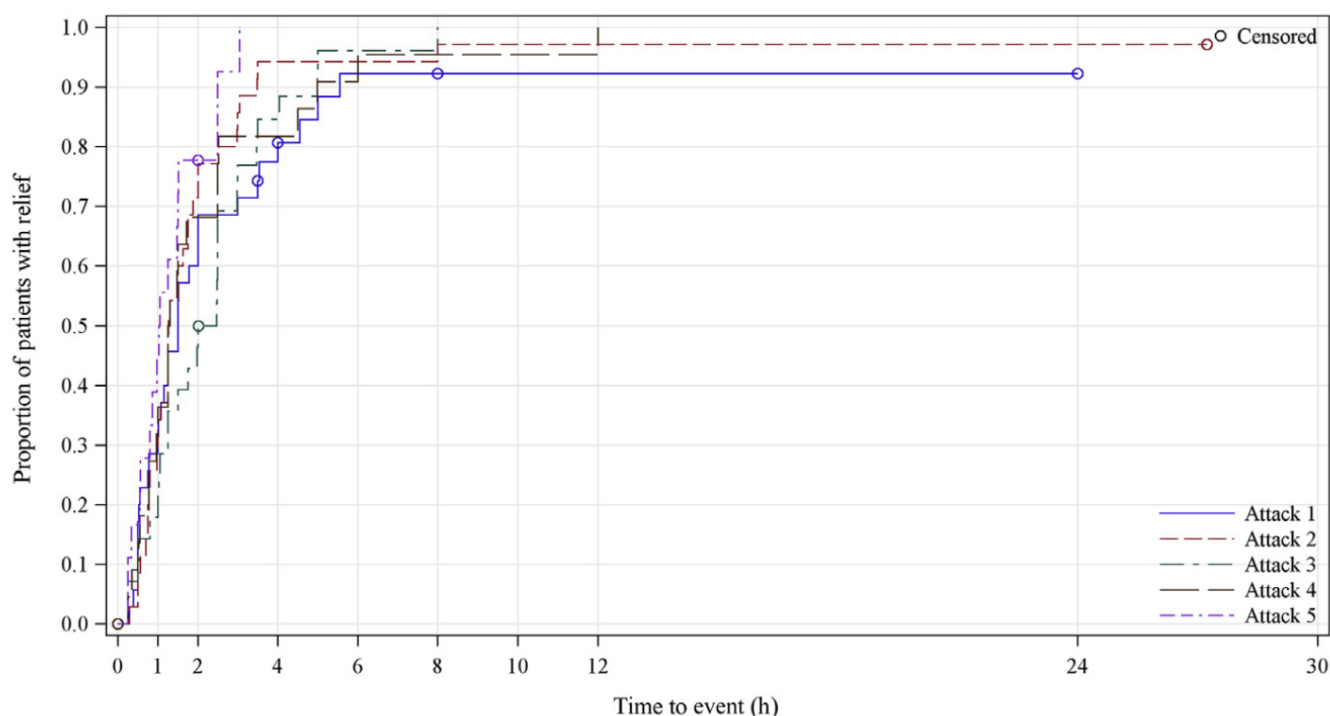
Dla czasu w którym dla obrzęku w każdej lokalizacji odnotowano odpowiedź na leczenie wykazano, że zastosowanie konestatu alfa minimalizuje HAE po upływie około 5 godzin zarówno w ocenie dokonywanej przez pacjentów w skali TEQ jak i przeprowadzonej przez badaczy, zgodnie ze skalą VAS punkt osiągnięto po upływie 4 godzin. W grupie kontrolnej, minimalizacja objawów nastąpiła po upływie 8 godzin w przypadku oceny dokonanej przez pacjentów w skali TEQ oraz 6 godzin w przypadku oceny w skali VAS, dla ocen wg badaczy nie osiągnięto mediany.



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący czasu do wystąpienia trwałej ulgi w objawach w pierwotnej lokalizacji ataku na podstawie TEQ, faza randomizowana badania C1 1310

Wykres przedstawia, że w fazie RCT badania, w pierwszej godzinie przebieg krzywych dla osiągnięcia pierwszorzędownego punktu końcowego w ocenie TEQ jest bardzo zbliżony, krzywe przecinają się kilkakrotnie, po czym dalszy przebieg wskazuje na korzyść ocenianej interwencji. Stabilizacja wyników następuje po upływie około 6 godzin, kiedy w grupie KoA 85% oraz około 60% pacjentów w grupie PLC objawy napadu HAE zostały złagodzone. W publikacjach nie zamieszczono podobnych krzywych dla przebiegu wyników raportowanych w ocenie badaczy lub przez pacjentów na skali VAS.

Nawrót objawów napadu w ciągu 24 godzin zaobserwowano u 1 z 31(3%) pacjentów w grupie KoA i 4 z 15 (27%) pacjentów w grupie placebo.



**Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera czasu do początku łagodzenia objawów (na podstawie pytań 1 i 2 skali TEQ) w miejscu pierwotnego ataku, w podziale na ilość doświadczanych ataków w trakcie okresu obserwacji; faza OLE badania C1 1310**

Wykres przedstawia, że skuteczność konestatu alfa w fazie przedłużonej badania C1 1310 w łagodzeniu objawów napadu HAE była stabilna, niezależnie od doświadczanej ilości napadów przez pacjentów. Po upływie 6. godziny obserwacji, wyniki stabilizowały się, u ponad 90% pacjentów objawy łagodziły się. Najszybciej punkt końcowy był osiągnięty przez pacjentów, u których leczono 5 napadów HAE, najwolniej przez pacjentów, u których odnotowano pierwszy napad HAE leczony konestatem alfa.

### Bezpieczeństwo stosowania

**Tabela 38. Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów w badaniu C1 1310**

Zdarzenie niepożądane	KoA 50 U/kg (N=56)	PLC (sól fizjologiczna) (N=18)	OLE (N=44)
jakikolwiek AE	18 (32%)	10 (56%)	12 (27%)
AE związane z leczeniem	1 (2%)	0	4 (9%)
ciężkie lub poważne	1 (2%)	0	0

U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odnotowanego działania niepożądanego. Nie było klinicznie istotnych zmian w badaniach biochemicznych, analizie moczu lub wartościach parametrów życiowych, żaden pacjent nie miał klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników elektrokardiograficznych. U żadnego pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące C1-inh, nie zgłoszono żadnych zdarzeń anafilaktycznych. U 8 pacjentów leczonych konestatem alfa (6 nagłych przypadków leczenia) i 3 pacjentów leczonych tylko placebo (1 nagły przypadek leczenia) wykryto przeciwciała przeciwko gospodarzowi związane z zanieczyszczeniami. We wszystkich przypadkach immunogenność była przemijająca i sporadycznie występująca, brak związku czasowego między obecnością przeciwciał a AE.

#### 4.1.5.3. Badanie Reshef 2019

Było to otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone między styczniem 2012 r. a lipcem 2017 r. Spośród 57 dzieci przebadanych i uznanych za kwalifikujących się do leczenia, 20 otrzymało konestat alfa z powodu co najmniej jednego napadu HAE. Wiek pacjentów wynosił 5-14 lat, średnia 8,2±2,9 roku życia, z podobnym odsetkiem mężczyzn (11, 55%) i kobiet (9, 45%). Włączonych 20 dzieci leczono

z powodu 73 napadów HAE; 7 (35,0%) dzieci leczono z powodu  $\geq 4$ . Najczęstszymi lokalizacjami kwalifikujących się napadów były: jama brzuszna (n=39, 53,4%), napad obwodowy (n=15, 20,6%), twarzowy (n=9, 12,3%), zlokalizowany w okolicy narządów moczowo-płciowych (n=7, 9,6%) oraz gardłowo-krtaniowych (n=5, 6,9%), z dwoma atakami obejmującymi wiele lokalizacji. Badanie ukończyło 15 (75,0%) dzieci, 5 przerwało udział w badaniu z powodu wycofania zgody: jeden pacjent wyjechał z kraju, jeden pacjent nie był już zainteresowany kontynuacją, matka jednego pacjenta zdecydowała się nie brać udziału w dodatkowych wizytach w ramach badania z powodów osobistych, jeden pacjent wolał leczyć napady HAE w domu za pomocą innego leku, jednego pacjenta nie uważano już za dziecko na podstawie wieku i wagi (tj. otyłość).

### Wyniki skuteczności klinicznej

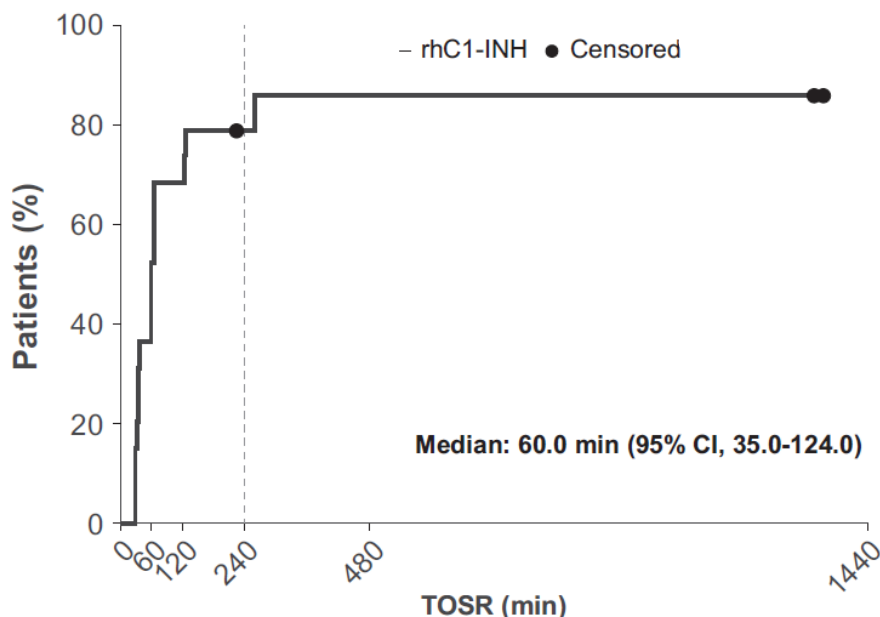
**Tabela 39. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do minimalnych objawów napadów HAE w badaniu Reshef 2019**

Punkt końcowy	KoA 50 U/kg Mediana (95% CI)	n
<b>Czas do początku łagodzenia objawów [min]</b>		
w oparciu o VAS	60,0 (60,0; 65,0)	20
w ocenie badacza	60.0 (40.0; 60.0)	
<b>Czas do minimalnych objawów [min]</b>		
w oparciu o VAS	122,5 (120,0; 126,0)	20
w ocenie badacza	126.0 (120.0; 240.0)	

W badaniu 70 (95,9%) z 73 napadów HAE leczono pojedynczą dawką. Jedno dziecko otrzymało drugą dawkę w przypadku napadów 3. i 8. HAE, a jedno dziecko otrzymało drugą dawkę w przypadku wystąpienia 3.napadu.

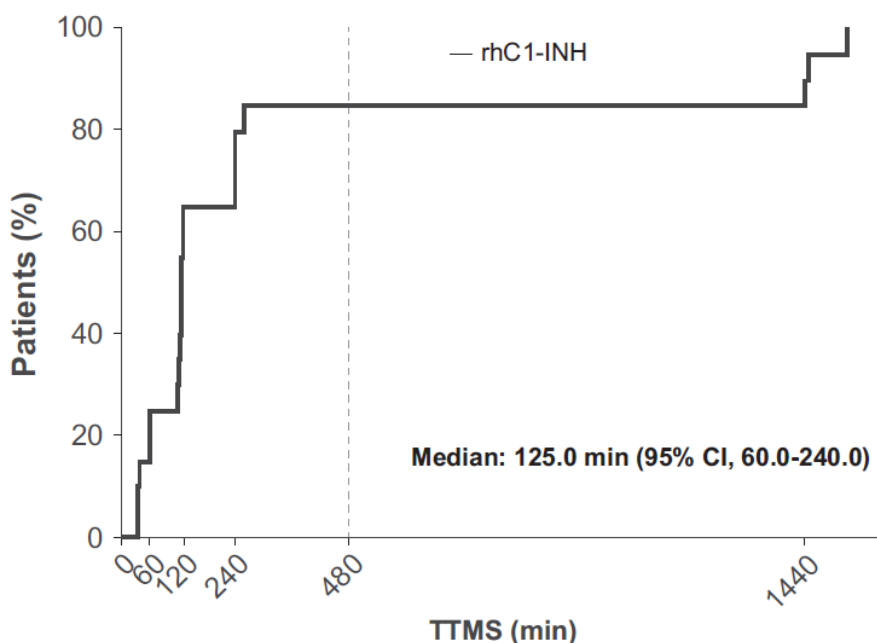
W badaniu wykazano, że zastosowanie konestatu alfa przyczynia się do łagodzenia objawów napadu HAE u dzieci po upływie godziny. Dla pierwszego napadu w badaniu mediana TOSR wynosiła 60,0 minut, większość odnotowała początek łagodzenia objawów w ciągu 4 godzin. Dane były spójne dla poszczególnej częstotliwości napadów, z medianą wynoszącą około godziny po leczeniu i nakładającymi się przedziałami ufności. Dla czasu w którym dla obrzęku w każdej lokalizacji odnotowano odpowiedź na leczenie wykazano, że zastosowanie konestatu alfa minimalizuje HAE po upływie około 2 godzin. Dla pierwszego napadu HAE mediana wyniosła 125,0 minut, większość z 20 pacjentów miała minimalne objawy (tj. remisję kliniczną) w ciągu 8 godzin. Wyniki były spójne z wynikami według oceny dokonanej przez badaczy, zgodnie ze skalą w RCT u dorosłych.

Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów (na podstawie punktacji pacjentów) we wszystkich lokalizacjach dla 73 napadów HAE wyniosła 262,5 min (95% CI, 220,0-535,0 min). Trzy z 73 napadów HAE (4,1%; n=2) otrzymały drugą dawkę konestatu alfa. Dwa z nich wystąpiły podczas pierwszego napadu, dla którego TOSR na podstawie skali VAS wystąpił ponad 4 godziny po leczeniu. Jedno z tych dzieci doświadczyło ostrego zapalenia migdałków ze współistniejącym zapaleniem gardła podczas drugiego napadu, zgodnie z klasyfikacją zlokalizowanego w obrębie jamy brzusznej i otrzymało paracetamol (lek niedozwolony przez protokół badania – brak możliwości weryfikacji, z uwagi na brak publicznej wersji protokołu) w ciągu 45 min od podania konestatu alfa. Dziecko było następnie skutecznie leczone na ataki 3. i 4. podczas badania.



Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do początku łagodzenia objawów w oparciu o ocenę w skali VAS

Na wykresie przedstawiono krzywą przebiegu zmian w odsetku pacjentów osiągających początek łagodzenia objawów napadu w zależności od czasu. Obserwacja po 24 h wykazała, że u 90% uczestników odnotowano punkt końcowy po upływie 4 godzin. Wykazano również, że pierwsi pacjenci zgłaszają wystąpienie istotnego obniżenia punktacji w skali VAS (różnica o 20mm) po około 30 min od podania konestatu alfa.



Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do minimalnych objawów napadu w oparciu o ocenę w skali VAS

Wykres przedstawia przebieg krzywej dla czasu, w którym dla objawów napadu obrzęku w każdej lokalizacji odnotowano odpowiedź na leczenie. Wykazano, że po upływie blisko 5 godzin powyżej 80% pacjentów w grupie badanej doświadcza minimalnych objawów choroby, pierwsi pacjenci mają odnotowaną pełną odpowiedź po upływie 30 min.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 11 (55,0%) z 20 pacjentów badanych, przy czym najczęstszymi były zapalenie nosogardzieli (n=3; 15,0%), wymioty (n=3; 15,0%), limfocytopenia krwi (n=2; 10,0%), infekcja wirusowa (n=2; 10,0%). Dwa przypadki nieprawidłowej morfologii limfocytów krwi zostały uznane przez badaczy

za prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Wszystkie raportowane zdarzenia uznano za łagodne i ustąpiły bez interwencji (tj. samoograniczające się).

#### 4.1.5.4. Badanie I.M.P.A.C.T.1/2 (Craig 2009, 2011, Schneider 2013)

International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial 2 (I.M.P.A.C.T.2) jest rozszerzeniem randomizowanego, kontrolowanego placebo badania I.M.P.A.C.T.1, w którym wcześniej wykazano, że C1-inh w dawce 20 U/kg masy ciała jako skuteczne w leczeniu napadów HAE zlokalizowanych w jamie brzusznej i twarzy. Podczas gdy w I.M.P.A.C.T.1 leczono tylko pojedyncze ataki w dwóch wybranych lokalizacjach, celem I.M.P.A.C.T.2 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia kolejnych napadów HAE w dowolnej lokalizacji, w tym ataków gardłowo-krtaniowych. W publikacji Craig 2011 przedstawiono ostateczne wyniki 1 085 napadów HAE, które leczono w czasie trwania badania o medianie okresu obserwacji 24 miesięcy, w tym >200 ataków zlokalizowanych na obwodzie (obrzęk obwodowy).

Pacjenci w I.M.P.A.C.T.2 byli kwalifikowani jeśli mieli jakikolwiek rodzaj napadu HAE i wcześniej uczestniczyli w I.M.P.A.C.T.1, z HAE typu I lub II, ekspozycja na C1-inh >24 h przed włączeniem do I.M.P.A.C.T.2. Pacjenci kwalifikujący się do I.M.P.A.C.T.1, którzy mieli atak krtani, mogli być bezpośrednio zapisani do I.M.P.A.C.T.2. Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną, na ogół nie określono żadnych ograniczeń dotyczących czasu między początkiem napadu a rozpoczęciem terapii C1-inh, intensywności lub stosowanych wcześniej leków.

W badaniu analizą objęto 1 085 napadów HAE u 57 pacjentów leczonych C1-inh. Mężczyźni stanowili 33,3% próby, średni wiek w momencie przystąpienia do badania wyniósł  $31,90 \pm 11,98$  roku życia (w zakresie 10–53 lat), 1 dziecko w wieku poniżej 12 lat i sześciu nastolatków w wieku poniżej 17 lat. Rasa biała stanowiła większość grupy badanej (87,7%), 3 pacjentów przyporządkowano do rasy czarnej, w 2 przypadkach rasę określono jako orientálną, 1 Latynos, 1 innej. Większość pacjentów miała HAE typu I (49 pacjentów); siedmiu pacjentów miało HAE typu II. U jednego pacjenta z nieznanym HAE retrospektywne badania genetyczne nie potwierdziły rozpoznania HAE. Mediana czasu okresu obserwacji pacjentów wyniosła 24 miesiące (zakres: 0–51 miesięcy), w którym to czasie otrzymywali C1-inh przez medianę 7 napadów (zakres: 1–184 napadów). Dominującym typem napadu HAE był brzuszny, następnie obwodowe, twarzowe i krtaniowe.

#### Wyniki skuteczności klinicznej

Tabela 40. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów napadów HAE w badaniu I.M.P.A.C.T.1/2 w fazie RCT oraz OLE.

Punkt końcowy	C1-inh 20 U/kg Mediana (zakres)	n	PLC Mediana (zakres)	n	p
<b>Czas do początku łagodzenia objawów [min]</b>					
<b>Faza RCT</b>	30,0 (10,2 – 346,2)	43	85,2 (12,0 – 354,0)	42	0,0078
<b>&lt;18 r.ż.</b>	25,2 (10,2 – n.o.)	7	-	-	-
<b>18-65 lat</b>	40,8 (13,8 – n.o.)	33	-	-	-
<b>OLE</b>	27,6 (10,2 – n.o.)	57	-	-	-
<b>&lt;18 r.ż.</b>	29,4 (14,4 – 99,0)	9	-	-	-
<b>18-65 lat</b>	27,0 (10,2 – n.o.)	48	-	-	-
<b>Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, w tym bólu [min]</b>					
<b>Faza RCT</b>	295,2 (28,2 – n.o.)	43	467,4 (19,8 – n.o.)	42	0,0237
<b>&lt;18 r.ż.</b>	484,8 (49,8 – 3120,0)	7	-	-	-
<b>18-65 lat</b>	319,2 (28,2 – n.o.)	33	-	-	-

Punkt końcowy	C1-inh 20 U/kg Mediana (zakres)	n	PLC Mediana (zakres)	n	p
OLE	928,8 (38,4 – n.o.)	57	-	-	-
<18 r.ż.	846,0 (111 – 1398)	9	-	-	-
18-65 lat	954,0 (38,4 – n.o.)	48	-	-	-

*n.o.* – nie oszacowano, dotyczą danych dla których przyjęto założenia, czyli maksymalny czas obserwacji zgodnie z protokołem. W przypadku TOSR przyjęto 24 h jako maksimum lub spełnienie poniższych kryteriów, w przypadku czasu do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów maksymalny czas określono na 1486 godzin, co jak zauważyli autorzy było wynikiem pochodzącym od pacjenta, który nie miał HAE, w związku z czym uznano, że dane te mogą zaburzać obraz skuteczności i zastąpiono je brakiem faktycznego oszacowania czasu do zdarzeń.

Czas od rozpoczęcia leczenia do początku łagodzenia objawów, określony na podstawie odpowiedzi pacjenta na standardowe pytanie zadane w odpowiednich odstępach czasu, przez 24 godziny po rozpoczęciu leczenia. Aby zapewnić rygorystyczną analizę, maksymalny czas do złagodzenia objawów ustalono na 24 godziny, jeśli pacjent otrzymywał lek doraźny w badaniu przed wystąpieniem ulgi lub otrzymywał leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, C1-inh w otwartej próbie lub świeżo mrożone osocze w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu. Nie zastosowano żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta.

Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia, podobnie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta.

Mediana czasu do złagodzenia objawów wyniosła 0,46 godz. Indywidualny średni czas do wystąpienia ustąpienia objawów wynosił <1 h u 89,5% pacjentów. Mediana czasu do złagodzenia objawów była porównywalna dla wszystkich rodzajów napadów (od 0,39 do 0,48 godz.). Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów HAE wyniosła 15,5 godz. Indywidualny średni czas do całkowitego ustąpienia objawów HAE wyniósł <24 h u 71,9% pacjentów. Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów HAE była najkrótsza w przypadku napadów krtani. Wyniki uzyskane w fazie RCT zostały przedstawione celem porównania, jednak z uwagi na fakt, że badanie IMPACT1 dotyczy węższego spektrum lokalizacyjnego napadów HAE porównywanie uznano za nieuprawnione.

U pacjentów pediatrycznych w I.M.P.A.C.T.1, średni czas do wystąpienia ulgi i całkowitego ustąpienia objawów wyniósł odpowiednio 1,08±1,82 godz. i 16,44±21,33 godz. Średni czas do całkowitego ustąpienia objawów był znacznie dłuższy niż mediana czasu (16,44 w porównaniu z 8,08 godz.), ponieważ jeden pacjent wymagał dawki leku ratunkowego po 4 godz. (a zatem czas do wystąpienia ustalono na 24 godz.). Żaden pacjent nie doświadczył pogorszenia objawów (tj. nudności, bólu, wymiotów, biegunki, skurczów lub obrzęku twarzy) w okresie 4 h. W badaniu I.M.P.A.C.T.2 średni czas do wystąpienia ustąpienia objawów oraz do całkowitego ustąpienia objawów wyniósł odpowiednio 0,48±0,17 godz. i 13,14±6,77 godz. Średni czas do wystąpienia ulgi wahał się od 0,24 h do 0,74 h wśród pacjentów pediatrycznych. Zaobserwowano duże zróżnicowanie średniego czasu do całkowitego ustąpienia objawów. Mediana czasu do wystąpienia ulgi była podobna u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, w przypadku czasu do całkowitego ustąpienia objawów różnica między grupami wiekowymi wyniosła ponad półtorej godziny.

## Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów w badaniu I.M.P.A.C.T.1/2

Zdarzenie niepożądane	C1-inh 20 U/kg (N=46)	C1-inh OLE (N=57)	PLC (N=41)
jakiegokolwiek AE	9 (19,6%)	25 (43,9%)	18 (43,9%)
AE związane z leczeniem	5 (10,9%)	8 (14,0%)	8 (19,5%)
ciężkie lub poważne	0	1 (1,8%)	0
ból głowy	0	5 (8,8%)	2 (4,9%)
ból jamy brzusznej	2 (4,3%)	2 (3,5%)	3 (7,3%)
nudności	3 (6,5%)	1 (1,8%)	5 (12,2%)



W fazie badań z randomizacją odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w ciągu 4 godzin po rozpoczęciu leczenia, był znacznie niższy w grupie C1-inh (19,6%) niż w grupie placebo (43,9%). Zdarzenia niepożądane uważane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem były również rzadsze w przypadku C1-inh (10,9%) niż w przypadku placebo (19,5%). Większość pacjentów zgłaszała zdarzenia w obrębie klas układowo-narządowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, przy czym odsetek ten był niższy wśród pacjentów leczonych interwencją niż placebo we wszystkich tych kategoriach. Różnica między C1-inh a placebo była szczególnie wyraźna w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (10,9% vs 31,7%), czego oczekiwano, ponieważ większość pacjentów doświadczyła ataków HAE brzusznych. Najczęstszymi zdarzeniami były nudności, biegunka, ból brzucha i skurcze mięśni, a częstość wszystkich tych zdarzeń była niższa w przypadku C1-inh niż w przypadku placebo. Większość z tych objawów jest związana z chorobą podstawową i rodzajem napadu. W ciągu 4 godzin po leczeniu w ramach badania nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W dalszej części badania u 4 pacjentów wystąpiło 9 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem HAE. Jedno z tych zdarzeń uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, a zdarzenie to wystąpiło u 1 pacjenta, u którego zakwestionowano rozpoznanie HAE w badaniach pogenetycznych. Pomiarów parametrów życiowych nie wykazały żadnych niepokojących sygnałów.

W fazie otwartej większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Jeden pacjent zrezygnował z udziału w badaniu z powodu reakcji związanej z infuzją. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były bóle głowy (pięciu pacjentów) i zapalenie nosogardzieli (trzech pacjentów). Jedyne zdarzenia, które wskazywały na nasilenie napadu HAE, wystąpiły u pacjenta, u którego zdarzenia w większości przedstawiały pogorszenie objawów czterech napadów brzusznych. Dla pacjentów z atakami krtani nie były potrzebne żadne procedury ratunkowe.

W badaniu I.M.P.A.C.T.1 tylko u 1 pacjenta pediatrycznego w ramieniu leczenia C1-inh (14,3%) wystąpiło AE (podwyższona temperatura ciała) pojawiające się podczas leczenia, które ustąpiło bez następstw. Dla porównania, 1 z 4 pacjentów pediatrycznych otrzymujących placebo (25,0%) doświadczył AE. W badaniu I.M.P.A.C.T.2 zgłoszono trzy zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród dziewięciu pacjentów pediatrycznych. Wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas leczenia pacjentów, ale żadne nie były poważne, a dwa uznano za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem w ramach badania.

#### 4.1.5.5. Badanie FAST-3 (Lumry 2011, Lumry 2015)

Ogółem przebadano 369 pacjentów, a 98 zakwalifikowano do przyjmowania badanego leku, z czego u 93 pacjentów napady zostały określone jako kwalifikujące do randomizacji: 88 osób doświadczających pierwszego napadu HAE zlokalizowanego poza okolicą gardłowo-krtaniową otrzymywało IKA (n=43) lub PLC (n=45); 5 pacjentów z napadami gardłowo-krtaniowymi (od napadów mających charakter łagodny do umiarkowanych) otrzymało IKA (n=3) lub PLC (n=2). Pięciu dodatkowych pacjentów z ciężkimi atakami krtani otrzymało ikatybant w badaniu w drodze dostępu open-label.

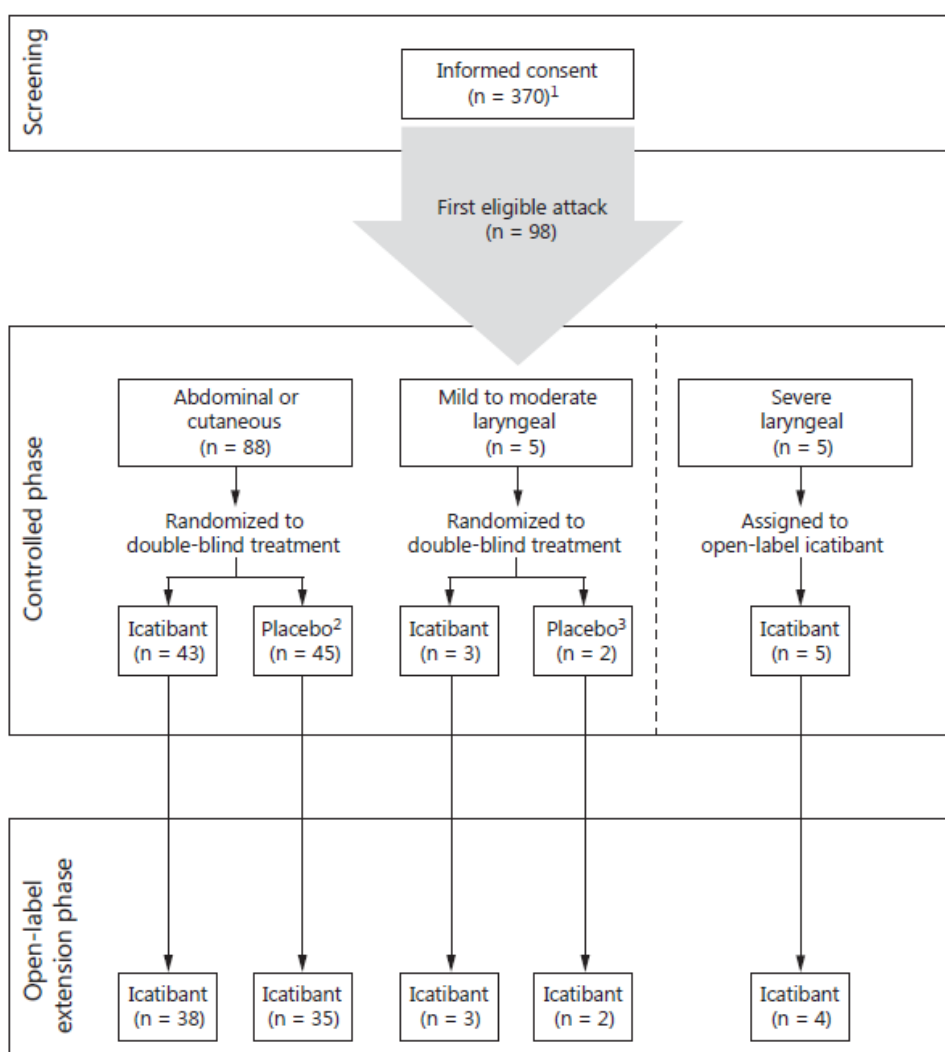
Charakterystyka włączonych pacjentów, u których podano co najmniej jedną dawkę leku była dość dobrze zbalansowana. Do badania FAST-3 włączono po 16 mężczyzn (stanowiących 37% grupy IKA 36% grupy PLC) w subpopulacji z napadami zlokalizowanymi poza okolicą krtani, oraz po 1 mężczyźnię (33% grupy IKA, 50% grupy PLC) w subpopulacji z napadami krtaniowymi, przez co należy uznać, że randomizacja pod względem reprezentacji płci w badaniu była wyrównana. Średni wiek pacjentów, u których leczono atak HAE poza krtaniowy wyniósł  $36,1 \pm 13,7$  roku życia w grupie stosującej IKA oraz  $36,6 \pm 11,2$  r.ż. w grupie kontrolnej, z kolei w grupie napadów krtaniowych włączono pacjentów w wieku  $40,3 \pm 6,7$  r.ż. w grupie IKA oraz  $50 \pm 22,6$  r.ż. w grupie PLC, ze względu na wiek grupą badaną byli pacjenci w średnim wieku. Pod względem rasy pacjentów w badaniu w grupie interwencyjnej uczestniczyło blisko 90% pacjentów rasy białej, w subpopulacji pozakrtaniowej 88% IKA, 89% PLC. Ze względu na lokalizację napadu HAE, grupę badaną stanowili pacjenci doświadczający zarówno napadów skórnych, jamy brzusznej, mieszanych oraz gardłowo-krtaniowych. Odrębność stanowili pacjenci w grupie PLC subpopulacji napadów krtaniowych, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania odnotowano średnio 3,5 epizodu napadu zlokalizowanego w jamie brzusznej.

Spośród 98 włączonych do badania pacjentów, 88 miało co najmniej jeden napad HAE leczony ikatybantem w fazie kontrolowanej i/lub OLE i zostało włączonych do populacji powtórnie leczonych (10 innych pacjentów nie otrzymywało ikatybantu, ponieważ zostali losowo przydzieleni do grupy PLC w fazie RCT i nie przeszło w fazę OLE). Pacjentów pogrupowano według liczby napadów HAE leczonych ikatybantem (od jednego do pięciu), charakterystyka pacjentów była zasadniczo spójna, ze średnią wieku 36,7–39,7 lat. W przypadku pierwszego, drugiego, trzeciego, czwartego lub piątego napadu większość dotyczyła skóry (40,0–48,9%) lub jamy brzusznej

(35,5–45,7%), będąc przeważnie (92,7–100,0%) leczona pojedynczym wstrzyknięciem (w fazie OLE pacjenci mogli otrzymać maksymalnie trzy wstrzyknięcia). Pierwsze, drugie, trzecie, czwarte lub piąte napady HAE leczone ikatybantem w tej populacji stanowiły 281 z 487 napadów leczonych ikatybantem (57,7%) podczas całego badania FAST-3 (pozostałe napady były szóstym lub późniejszym leczonym atakiem HAE).

Dozwolone było ciągle stosowanie atenuowanych androgenów (tylko w dawce stabilnej lub zmniejszonej); jednak stosowanie leczenia ostrych napadów HAE nie było dozwolone, chyba że jako lek ratunkowy. Dozwolona była terapia ratunkowa, w tym siarczan morfiny lub równoważny niskodawkowy środek narkotyczny, leki przeciwwymiotne, świeżo mrożone osocze, epinefryna, koncentrat C1-inh i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Warto zauważyć, że w fazie kontrolowanej dozwolone było tylko jedno wstrzyknięcie ikatybantu, podczas gdy w fazie OLE można było podać do trzech wstrzyknięć w leczeniu pojedynczego napadu HAE niezależnie od lokalizacji. Ponadto otwarty projekt fazy przedłużenia FAST-3 mógł skłaniać pacjentów do pewnych oczekiwanych korzyści. Jednak spójność wyników, zarówno dla wielu ataków, jak i w porównaniu z wcześniej zgłoszonymi danymi tylko w fazie kontrolowanej, z wykorzystaniem punktów końcowych ocenianych zarówno przez pacjenta, jak i badacza, sugeruje, że wiedza o przydziale do grupy leczenia miała minimalny wpływ na uzyskane wyniki badania.



Rysunek 7. Przebieg badania FAST-3, faza RCT przechodząca płynnie w OLE

<sup>1</sup> dane z końcowego badania z późniejszego punktu czasowego obejmowały 1 dodatkowego pacjenta, który wyraził świadomą zgodę, co dało końcową populację 370.

<sup>2</sup> jeden pacjent z napadem skórny nie otrzymał randomizowanego leczenia placebo, a zamiast tego był leczony ikatybantem metodą otwartej próby z powodu rozwoju ciężkich objawów krztaniowych; atak ten uznano za atak krztani leczony IKA. Inny pacjent z atakiem skórny otrzymał randomizowane leczenie placebo, ale później był leczony IKA jako lek ratunkowy, ten atak uznano za atak skórny leczony placebo.

<sup>3</sup> jeden pacjent z umiarkowanym atakiem krztani otrzymał randomizowane leczenie placebo, ale później był leczony ikatybantem jako lek doraźny; atak ten uznano za atak krztani traktowany placebo.

## Wyniki skuteczności klinicznej

Tabela 42. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do minimalnych objawów napadów HAE w badaniu FAST 3 w fazie RCT oraz OLE

Punkt końcowy	IKA 30 mg s.c. Mediana (95% CI)	n	PLC (izotoniczny r-r buforowany octanem) Mediana (95% CI)	n	p
<b>Czas do początku łagodzenia objawów [min]</b>					
<b>RCT – pozakrtaniowe</b>	90,0 (60,0; 120,0)	43	1110,0 (216,0; 1434,0)	45	<0,001
<b>RCT – krtaniowe</b>	150,0 (78,0; 180,0)	3	162,0 (60,0; 264,0)	2	-
<b>OLE</b>	<b>1 napad</b>	120,0 (90,0; 120,0)	85	-	-
	<b>2 napad</b>	90,0 (90,0; 96,0)	68	-	-
	<b>3 napad</b>	120,0 (120,0; 150,0)	54	-	-
	<b>4 napad</b>	96,0 (72,0; 144,0)	35	-	-
	<b>5 napad</b>	90,0 (60,0; 120,0)	31	-	-
<b>Czas do uzyskania kompletnej ulgi przez pacjentów [min]</b>					
<b>RCT – pozakrtaniowe</b>	480,0 (300,0; 2550,0)	43	2160,0 (1740,0; 3054,0)	45	0,012
<b>RCT – krtaniowe</b>	360,0 (210,0; 2688,0)	3	240,0 (90,0; 384,0)	2	-
<b>OLE</b>	<b>1 napad</b>	720,0 (300,0; 1668,0)	87	-	-
	<b>2 napad</b>	210,0 (180,0; 300,0)	69	-	-
	<b>3 napad</b>	1182,0 (834,0; 1452,0)	55	-	-
	<b>4 napad</b>	708,0 (210,0; 1632,0)	37	-	-
	<b>5 napad</b>	240,0 (210,0; 1248,0)	31	-	-

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania FAST-3 był oceniany przez pacjenta czas do 50% zmniejszenia nasilenia objawów napadu skórno i/lub brzuszno według VAS, który zdefiniowano jako 50% zmniejszenie wyniku przed leczeniem w złożonym trójskładnikowym wyniku zgodnym ze skalowaniem VAS (średnia wyników dla obrzęku skóry, bólu skóry i bólu brzucha, VAS-3) utrzymywany w trzech kolejnych punktach czasowych. Pierwszy z tych trzech punktów czasowych został następnie określony retrospektywnie jako czas wystąpienia odpowiedzi. Celem zachowania spójności raportowania wyników w niniejszej AWA w powyższej tabeli zaprezentowano wyniki w minutach, dla drugorzędowego punktu końcowego, którego definicja była zbliżona, choć różna od definicji zaproponowanych w projektach badawczych dla konestatu alfa oraz C1-inh.

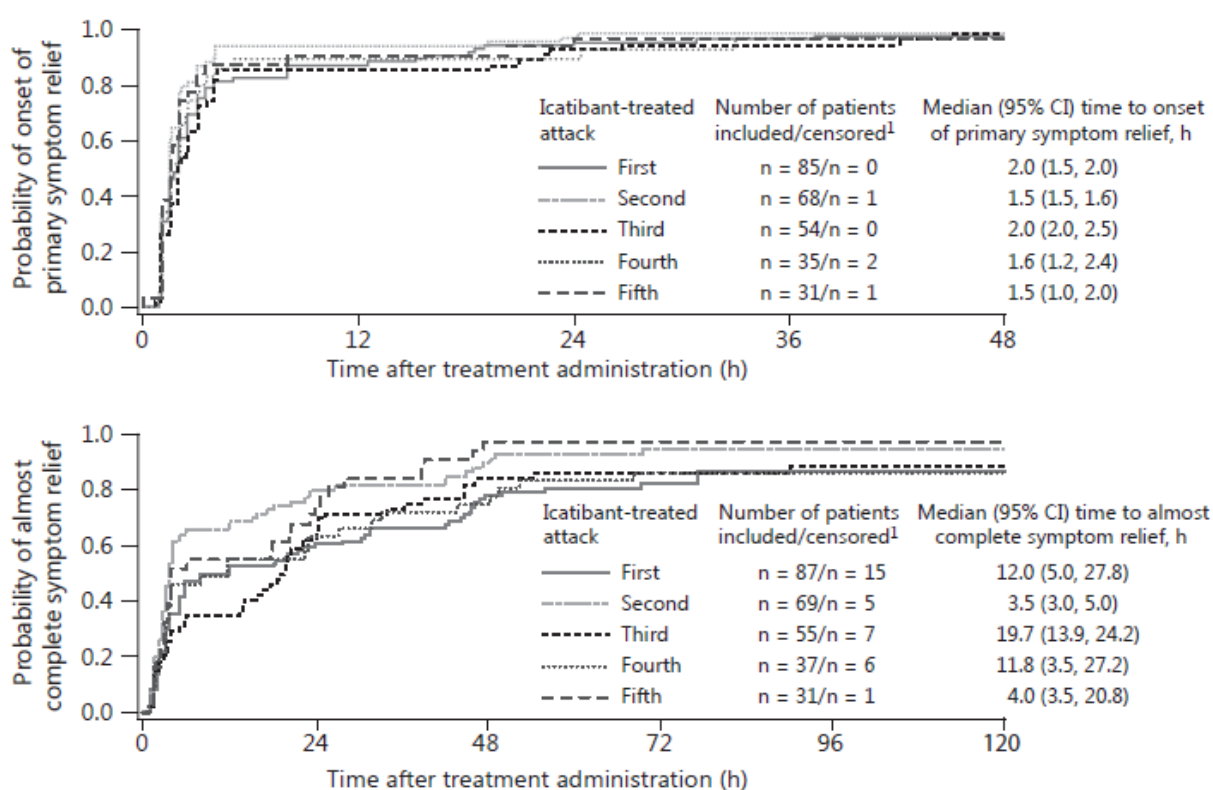
Czas do początku łagodzenia objawów – zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ciężkości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) poniżej linii  $Y = \frac{6}{7} \times X - 16$ , przy  $X \geq 30$  mm ( $X$  – punktacja VAS przed leczeniem;  $Y$  – po leczeniu), co odpowiada zmniejszeniu o 31 mm w stosunku do VAS przed leczeniem wynoszącego 100 mm oraz o 21 mm w stosunku do wyniku 30 mm uzyskanego przed leczeniem. Jeśli VAS przed leczeniem był mniejszy niż 30 mm, złagodzenie pierwotnych objawów definiowano jako zmniejszenie o 68% w porównaniu z leczeniem przed leczeniem (określone retrospektywnie).

Medianę czasu do uzyskania kompletnej ulgi przez pacjentów zdefiniowano jako najwcześniejsze uzyskanie serii trzech kolejnych wyników VAS, każdy mniejszy niż 10 mm.

W badaniu wykazano, że zastosowanie IKA przyczynia się do łagodzenia objawów napadu HAE po upływie około 2 godzin, 1,5 godziny w przypadku napadów zlokalizowanych poza okolicą krtani, do 2,5 godzin w przypadku napadów krtaniowych w ocenie subiektywnej dokonywanej przez pacjentów. W grupie pacjentów, którym

podawano izotoniczny roztwór buforowany octanem podczas napadu jako kontrolę w badaniu, łagodzenie objawów nastąpiło po upływie ponad 18 godzin w przypadku napadów poza kraniowych oraz 3 godzin w napadach kraniowych. Wysokie zróżnicowanie wyników dla PLC wynika z bardzo małej liczby grupy w subpopulacji napadów kraniowych, do której zrekrutowano dwóch pacjentów. W fazie przedłużonej wyniki dla czasu w jakim odnotowano początek łagodzenia objawów napadu u pacjentów były zbliżone do tych uzyskanych w fazie RCT z medianą w zakresie między 1,5 a 2 godziny. Wykazano również, że niezależnie od ilości leczonych napadów skuteczność IKA jest podobna, nie obserwowano trendu rozwoju tolerancji na produkt leczniczy lub podwyższonej wrażliwości, które wpływały by na wydłużenie lub skrócenie czasu reakcji.

Analizując uzyskane wyniki dla czasu do uzyskania kompletnej ulgi przez pacjentów, rozumianej jako 3 kolejne bardzo niskie wyniki na skali VAS, wykazano że u pacjentów stosujących IKA odnotowano punkt końcowy po upływie 8 godzin w przypadku napadów pozakraniowych oraz 6 godzin dla kraniowych. W grupie kontrolnej placebo mediana wyniosła odpowiednio 36 godzin i 4 godziny, z ograniczeniem wnioskowania jak w pierwszym punkcie końcowym. Wyniki uzyskane w fazie przedłużonej charakteryzowała heterogeniczność, mediana wahała się od 3,5 godziny w przypadku 2 napadów leczonych ikatibantem do niemal 20 godzin u pacjentów, u których terapię poddawano trzy napady HAE.



**Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla wyników wybranych punktów końcowych (czas do początku łagodzenia objawów – skala VAS, czas do kompletnego złagodzenia objawów – skala VAS) w badaniu FAST-3, faza przedłużona**

Na wykresie uwidoczniła się spójność wyników dla pierwszego z analizowanych punktów końcowych oraz heterogeniczność dla czasu w jaki pacjenci osiągnęli kompletną ulgę w odczuwaniu objawów napadu HAE. W przypadku czasu do początku łagodzenia po upływie 5 godzin u ponad 80% pacjentów odnotowano zdarzenie, z kolei dla kompletnego ustąpienia objawów 80% pacjentów miało odnotowane zajście punktu po więcej niż jednej dobie. Dla pacjentów u których w fazie OLE leczono jeden napad krzywa miała najmniej korzystny przebieg.

## Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów w badaniu FAST-3, faza RCT

Zdarzenie nieporządane	IKA 30 mg s.c. (N=46)	PLC (izo. r-r buforowany octanem) (N=46)
jakiegokolwiek AE	19 (41,3%)	24 (52,2%)
AE związane z leczeniem	5 (10,9%)	3 (6,5%)
ciężkie lub poważne	2 (4,3%)	13 (28,2%)
napad HAE (pogorszenie stanu)	5 (10,9%)	10 (21,7%)
żołądkowo-jelitowe	10 (21,5%)	2 (4,3%)
infekcje	6 (12,9%)	5 (10,9%)
związane z układem nerwowym	3 (6,5%)	5 (10,9%)
związane z miejscem podania	5 (10,9%)	3 (6,5%)
związane z kondycją skóry	0	3 (6,5%)

W fazie badań z randomizacją, w populacji bezpieczeństwa 43 z 98 pacjentów (43,9%) doświadczyło co najmniej 1 AE podczas badania. Żaden z 6 pacjentów, których leczono ikatybantem metodą otwartej próby z powodu pierwszych ataków krtani, nie doświadczył zdarzeń nieporządkanych. AE związanych z lekiem doświadczyło 8 z 98 pacjentów (IKA 5; PLC 3), w tym biegunka, nudności, niestrawność, ból głowy, podwyższona ALAT (po każdym na pacjenta) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent, zdecydowanie powiązane z podaniem) w grupie ikatybantu oraz ból głowy (2 osoby) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (1 osoba) w grupie PLC. U osób leczonych IKA nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ani zgonów związanych z lekiem. Najczęściej występującym było pogorszenie (brak wcześniejszej poprawy) lub nawrót (początkowa poprawa, a następnie pogorszenie) napadu HAE, objawy występujące u leczonych pacjentów w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, które obserwowano u mniejszej liczby pacjentów leczonych IKA w porównaniu z PLC. Wszystkie inne AE u pacjentów leczonych ikatybantem wystąpiły z częstością podobną lub mniejszą niż placebo i każde u mniej niż 5% pacjentów; inne często występujące AE obejmowały ból głowy i zapalenie zatok (każde u 4,3% badanych) i zawroty głowy (2,2% badanych). Żaden leczony IKA nie przerwał badania z powodu AE.

W populacji fazy OLE, u pacjentów leczonych powtórnie  $\geq 1$  AE wystąpiło u 39,8% (35/88), 35,7% (25/70), 36,4% (20/55), 21,6% (8/37) i 22,6% (7/31) pacjentów, u których wystąpił odpowiednio jeden, dwa, trzy, cztery lub pięć napadów leczonych ikatybantem. Często zgłaszane AE ( $\geq 5\%$  pacjentów) to pogorszenie lub nawrót napadów HAE [8,0% (7/88), 4,3% (3/70), 12,7% (7/55), 2,7% (1/37) i 0%, odpowiednio], ból głowy [8,0% (7/88), 4,3% (3/70), 3,6% (2/55), 0% i 3,2% (1/31)] oraz zapalenie nosogardzieli [odpowiednio 2,3% (2/88), 5,7% (4/70), 0%, 0% i 0%]. Sześć ciężkich AE (ból głowy, n = 3; niestrawność, n = 1; pozasercowy ból w klatce piersiowej, n = 1; ból, n = 1) i dwa poważne AE (arytmia, n = 1; pozasercowy ból w klatce piersiowej, n = 1) były uznane przez badacza za związane z leczeniem ikatybantem. Jedno z poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem (arytmia) doprowadziło do przerwania badania.

### 4.1.5.6. Badanie HGT-FIR-086 (Farkas 2017)

Badanie Farkas 2017 było wieloośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III, w której pacjenci pediatryczni (od 2 roku życia do ukończenia 17 lat) otrzymywali pojedynczą dawkę ikatybantu w ciągu 12 godzin od wystąpienia ostrego napadu choroby, w tym również ataku zagrażającego życiu (część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki). Pacjentów podzielono na podstawie klinicznej oceny wieku rozwojowego na osoby przed okresem dojrzewania, czyli dzieci, sklasyfikowane jako I stopień wg skali Tannera<sup>4</sup> i osoby w okresie

<sup>4</sup> skala pozwalająca określić stadium dojrzałości płciowej dzieci, nastolatków i dorosłych na podstawie cech morfologicznych – budowy narządów płciowych i piersi. Termin pochodzi od nazwiska Jamesa Mourilyana Tannera, który opracował skalę. Skala Tannera określa 5 stadiów rozwoju i przyporządkowuje im wiek występowania.

pokwitaniowym, po okresie dojrzewania, czyli młodzież, sklasyfikowane jako II-V stopień Tannera. Ikatybant podawano wszystkim rekrutowanym dzieciom i części nastolatków podczas napadu HAE.

Ogółem, w badaniu uwzględniono dane pochodzące od 32 pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego typu I lub II (diagnozę potwierdzano w centralnym laboratorium). Włączeni pacjenci otrzymali ikatybant przynajmniej raz w trakcie badania, w ramach leczenia napadu choroby Firazyr otrzymało 11 dzieci oraz 21 pacjentów kwalifikowanych jako młodzież; dodatkowo 10 chorych kwalifikowanych w grupie młodzieży otrzymało leczenie bez napadu choroby.

Skuteczność kliniczną oceniano u 22 pacjentów, u których wystąpił ostry napad obrzęku naczyń ruchowego, a bezpieczeństwo w populacji 32 pacjentów (wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniu), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu.

Średnia wieku w całej populacji badania wynosiła 12,3±3,5 lat, w podgrupie dzieci było to 8,6±3,0 lat, w podgrupie młodzieży 14,3±1,2 lat. Chorzy płci męskiej stanowili 59,4% populacji badania, 54,5% oraz 61,9% odpowiednio. W grupie badanej większość pacjentów była rasy białej - 96,9%, 100,0% i 95,2% odpowiednio. Wiek w momencie leczenia [lata], średnia±SD: dla populacji ogólnej badania 8,6±3,0 roku życia; 14,3±1,7 r.ż. w grupie dzieci oraz 12,3±3,5 r.ż. w grupie młodzieży. Wiek w chwili rozpoznania [lata], mediana (min, max): 2,9 (0,6-6,4) r.ż. w całej populacji badania, 8,4 (0,2-14,2) r.ż. w przypadku dzieci, 6,3 (0,2-14,2) r.ż. u młodzieży. Czas od ostatniego ataku [mies.], mediana (min, max): 4,0 (1,1-17,5) dla wszystkich uczestników badania oraz odpowiednio 9,8 (0,6-72,6) i 9,4 (0,6-72,6).

W trakcie badania 16 pacjentów (72,7%) z populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności klinicznej, doświadczyło napadu typu skórno-żołądkowego, 5 pacjentów (22,7%) miało atak zlokalizowany w obrębie jamy brzusznej, 1 pacjent (4,5%) miał połączony atak skórny i brzuszny; u żadnego z ocenianych pacjentów nie odnotowano ataku obejmującego okolice krtani.

W trakcie trwania badania dopuszczono możliwość podawania ikatybantu (sumarycznie maksymalnie 3 dawki) w trakcie kolejnych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego następujących co najmniej tydzień po poprzednim podaniu leku u pacjentów z grupy młodzieży. Wyniki dla tej grupy chorych (określane jako wyniki 2 części badania) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Kessel 2019. W analizie uwzględniono 9 chorych w średnim wieku 17,4 (SD: 2,45) lat w momencie otrzymania drugiej dawki ikatybantu. U części pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiły napady zagrażające życiu, ale nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy chorych z takim atakami.

## Wyniki skuteczności klinicznej

Tabela 44. Czas do złagodzenia objawów oraz czas do minimalnych objawów napadów HAE w badaniu HGT-FIR-086

Punkt końcowy	IKA od 0,4 mg/kg, do 30 mg Mediana (95% CI)	n
<b>Czas do początku łagodzenia objawów [min]</b>		
w ocenie badacza	60,0 (60,0; 66,0)	22
<b>Czas do minimalnych objawów [min]</b>		
w ocenie badacza	66,0 (60,0; 120,0)	22

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był czas do początku łagodzenia objawów na podstawie oceny złożonej oceny objawów po leczeniu, zdefiniowanej jako najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym osiągnięto 20% lub więcej poprawy w skali objawów złożonych, bez pogorszenia wyniku żadnego z poszczególnych składowych. Nasilenie objawów (przed i po leczeniu) było mierzone przez badaczy za pomocą 5-punktowej (niewizualnej) skali opartej na stopniu, w jakim objawy zakłócały codzienną aktywność pacjentów: 0 – brak (brak objawów); 1 – łagodny (brak do łagodnej interferencji); 2 – umiarkowana interferencja; 3 – poważna interferencja; oraz 4 - bardzo silna interferencja. W przypadku napadów sklasyfikowanych jako skórne i/lub

- W. A. Marshall, J. M. Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of Disease in Childhood, London, February 1970, 45 (239): 13-23.
- W. A. Marshall, J. M. Tanner: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood, London, June 1969, 44 (235): 291-303.

brzuszne oceniano następujące oznaki i objawy: tkliwość brzucha, nudności, wymioty, biegunka, ból skóry, rumień, podrażnienie skóry i obrzęk skóry. Następnie obliczono złożoną ocenę objawów ocenianą przez badacza, biorąc średnią z tych indywidualnych ocen objawów.

Dodatковым punktem końcowym oceny skuteczności był czas do wystąpienia minimalnych objawów, definiowany jako najwcześniejszy czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały, punkt końcowy będący odpowiednikiem remisji klinicznej.

Mediana TOSR w populacji ogólnej badania wyniosła 1,0 godziny (95% CI: 1,0; 1,1), bez istotnych różnic między predefiniowanymi subgroupami dzieci i młodzieży (mediana 1,0; 95% CI, 1,0; 2,0). Ponad 70% pacjentów doświadczyło złagodzenia objawów po 1,1 godziny, a ponad 90% po 2 godzinach po podaniu ikatybantu. Ogólnie mediana TTMS 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 (1,0 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0). Około 50% pacjentów osiągnęło minimum objawów po 1 godzinie, a 80% po 2 godzinach po leczeniu. Średni złożony wynik oceny objawów zgłaszany przez badacza wykazał poprawę w czasie w obu grupach pacjentów

## Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów w badaniu HGT-FIR-086

Zdarzenie nieporządane	IKA od 0,4 mg/kg, do 30 mg (N=32)	
	pacjenci	zdarzenia
jakiegokolwiek AE	9 (28,1%)	32
żołądkowo-jelitowe	3 (9,4%)	9
związane z układem nerwowym	3 (9,4%)	4
związane z miejscem podania	2 (6,3%)	2
infekcje	2 (6,3%)	2
mięśniowo-szkieletowe	2 (6,3%)	2
związane z układem oddechowym	2 (6,3%)	3

Wszystkie zdarzenia nieporządane były w stopniu nasilenia łagodne lub umiarkowane, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występowały najczęściej (u 3 pacjentów [9,4%]). Żadne nie były ciężkie lub poważne. Żadne zdarzenia nie doprowadziły również do przerwania udziału w badaniu lub zgonu. Dwa u 1 nastolatka uznano za „prawdopodobnie związane” z ikatybantem (suchość w ustach i zmęczenie, oba łagodne). U większości (90,6%) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej rumień (84,4%) i obrzęk (68,8%).

### 4.1.5.7. Konestat alfa (Ruconest) vs osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i ikatybant (Firazyr)

Z uwagi na wysoką heterogeniczność jaką charakteryzowały się badania dla konestatu alfa, C1-inh oraz ikatybantu nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej ilościowej metaanalizy wyników, które umożliwiłyby wnioskowanie o skuteczności interwencji. Biorąc pod uwagę, że analizowane technologie będą wykorzystywane w stanach nagłych jakim jest napad wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych, mimo odrębności metodologicznych analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu zestawienia wyników dla punktu końcowego mającego największe znaczenie dla pacjentów. Uznano, że początek złagodzenia objawów jest najważniejszym wskaźnikiem skuteczności klinicznej interwencji stosowanych w napadach HAE. Definicje dla oceny zdefiniowano w sposób niespójny w kolejnych próbach klinicznych pomimo, że grupa badaczy w każdej z odnalezionych prób pozostawała w zbliżonym składzie, a badania prowadzono w podobnym przedziale czasowym.

Do oceny włączono dowody pochodzące z badań z najwyższego stopnia wiarygodności. Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego populację docelową będą stanowić zarówno pacjenci dorośli jak i osoby przed ukończeniem 18 roku życia. W ocenie pacjentów dorosłych wykorzystano dane z badań randomizowanych z grupą kontrolną: C1 1310 (wyniki dla konestatu alfa), I.M.P.A.C.T.1 (wyniki dla C1-inh) oraz FAST-3 (wyniki dla ikatybantu). W ocenie pacjentów pediatrycznych wykorzystano dane z badań: Reshef 2019 (wyniki dla konestatu

alfa), I.M.P.A.C.T.1 (wyniki dla C1-inh) oraz HGT-FIR-086 (wyniki dla ikatybantu). Z uwagi na odmienną charakterystykę populacji uczestniczącej w poszczególnych badaniach, włączając w to rodzaj leczonych napadów, wiek pacjentów, demografię, odmienne definicje zarówno oceny punktów końcowych jak i okresu obserwacji pacjentów należy mieć na uwadze, że przedstawione dane mają charakter wyłącznie poglądowy, nie stanowią one danych do porównania pośredniego, które zgodnie z analizą wnioskodawcy w ocenie analityków również nie jest możliwe do przeprowadzenia. Wnioskowanie co do porównania skuteczności jest ograniczone.

**Tabela 46. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w leczeniu napadu HAE**

Populacja	KoA 50 U/kg	C1-inh 20 U/kg	IKA (max) 30 mg s.c.	śrPLC
<b>TOSR – ocena pacjenta, mediana [min]</b>				
<b>dorośli</b>	75,0	40,8	120,0	500,0
<b>dzieci</b>	60,0	25,2	60,0	-
<b>odsetek AE</b>				
<b>dorośli</b>	32%	25%	41%	51%
<b>dzieci</b>	55%	14%	28%	-

Wyniki uzyskane podczas randomizowanych faz badań przeprowadzonych w populacji dorosłych wskazują, że najszybszy początek łagodzenia objawów może być odnotowany przez pacjentów przyjmujących C1-inh, następnie konestat alfa, później ikatybant. W przypadku dzieci wyniki uzyskane dla konestatu alfa i ikatybantu były identyczne, C1-inh wykazał skuteczność przed upływem połowy godziny i był najniższym wynikiem dla tego punktu końcowego. W kwestii bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane zostały odnotowane przez mniejszą część pacjentów (<50%), z wyjątkiem dzieci leczonych konestatem alfa (55%).

#### 4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Wybrane informacje na podstawie ChPL Ruconest

Dane niekliniczne z przeprowadzonych u wielu gatunków zwierząt, w tym szczurów, psów, królików i małp *Cynomolgus*, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, toksyczności przewlekłej w okresie dwutygodniowym i tolerancji miejscowej, nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w związku ze stosowaniem konestatu alfa. Nie oczekuje się genotoksyczności ani działania rakotwórczego. Badania na zarodkach i płodach u szczurów i królików: ciężarnym samicom szczurów i królików podawano dożylnie dobową jednorazową dawkę nośnika lub 625 j./kg konestatu alfa. W badaniu na szczurach nie wykazano wad rozwojowych płodu - ani w grupie otrzymującej konestat alfa, ani w grupie kontrolnej. W badaniu na królikach dotyczącym oceny toksycznego wpływu na zarodek u zwierząt, którym podawano konestat alfa, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad naczyń serca u płodu (1,12% w grupie leczonej w porównaniu z 0,03% w grupie kontroli historycznej).

W badaniach klinicznych zaobserwowano jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu produktu Ruconest są nudności. Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym. Po podaniu produktu leczniczego Ruconest zgłaszano bóle głowy, zawroty głowy i oszołomienie, które mogą również być wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy, zawroty głowy lub oszołomienie.

###### Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest



### Ciąża, laktacja, płodność

Produkt leczniczy Ruconest nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest na płodność mężczyzn i kobiet.

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów. Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości.

Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza.

W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie. Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest.

### Sód

Każda fiolka produktu Ruconest zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **Przeciwwskazania**

Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą:

- sacharoza;
- sodu cytrynian (E331);
- kwas cytrynowy.

#### **4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Na dzień 11.08.2021 r. nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w ChPL Ruconest.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Stosowanie Ruconestu porównano ze stosowaniem leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) lub Firazyru (ikatybant). Analiza minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego ostrego napadu HAE, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w leczeniu napadu HAE oraz ich wydawania/podawania. W przypadku terapii lekiem Firazyru uwzględniono ratunkowe podawanie leku Berinert. Dawkowanie na podstawie odpowiednich ChPL. Rozkład masy ciała pacjentów za Li 2015 (dorośli) i Reshef 2019 (dzieci).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Ruconest	Firazyru	Berinert
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt porównywanych leków [zł]	■	■	■
Koszt leczenia ratunkowego Berinert [zł]		■	
Koszt wydawania/podawania [zł]	■	■	■
Koszt całkowity leczenia napadu HAE [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Koszt porównywanych leków [zł]	■	■	■
Koszt leczenia ratunkowego Berinert [zł]		■	
Koszt wydawania/podawania [zł]	■	■	■
Koszt całkowity leczenia napadu HAE [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Ruconestu [redacted] z perspektywy NFZ od stosowania Firazyru o [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted]. Podobnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) stosowanie Ruconestu [redacted] od stosowania Firazyru o [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted].

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie cen zrównujących koszt stosowania Ruconestu i komparatorów. W związku z brakiem bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości Ruconestu nad komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu leku Ruconest, przy których koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów. Wnioskowana cena zbytu netto Ruconestu wynosi [redacted], co przekłada się na urzędową cenę zbytu [redacted]. Cena zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Tabela 48. Urzędowe ceny zbytu zrównujące koszt stosowania Ruconestu i komparatorów [zł]

Ruconest vs. Firazyr	Ruconest vs. Berinert
Perspektywa NFZ	
[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna	
[redacted]	[redacted]

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, testując takie parametry jak masa ciała pacjentów, uwzględnienie dzielenie fiolek czy zmiana założeń dotyczących kolejnych podań (łącznie 53 scenariusze). Analiza wrażliwości prawidłowa, jednak uwzględnienie poziomów odpłatności niezgodnych z ustawą o refundacji wydaje się niepotrzebne. Wnioskodawca odnotował zmianę wnioskowania dla porównania Ruconest vs. Berinert w przypadku zmiany odsetka dodatkowych podań Berinertu i uwzględniania wyłącznie pacjentów pediatrycznych. Dla porównania Ruconest vs. Firazyr do zmiany wnioskowania dochodziło w przypadku zmiany poziomu odpłatności Ruconestu, uwzględnia dzielenia fiolek, zmiany odsetka dodatkowych podań Ruconestu i Firazyru, zmiany odsetka pacjentów wymagających leczenia ratunkowego z wykorzystaniem Berinertu oraz uwzględniania wyłącznie pacjentów pediatrycznych. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy znajdują się na ss. 44-55 AE.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza z horyzoncie jednego ostrego napadu HAE.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Analiza z horyzoncie jednego ostrego napadu HAE.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy zwrócić uwagę, że koszty wydawania/podawania leków są prawdopodobnie zawyżone z powodu przyjęcia wysokiego odsetka hospitalizacji [redacted]. W przypadku porównania Ruconest vs. Firazyru koszty wydawania/podawania stanowią jednak koszt nieróżniący, z uwagi na przyjęcie przez wnioskodawcę identycznych założeń (kosztów oraz odsetków wizyt specjalistycznych i hospitalizacji), mimo odmiennych dróg podania obydwu leków.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na znaczący koszt ratunkowego stosowaniu Berinertu w przypadku terapii Firazyrem. W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął, że leczenie ratunkowe będzie dotyczyć 14% pacjentów, brak jednak wystarczających danych pochodzących z polskiej praktyki klinicznej. Brak uwzględnienia kosztów ratunkowego Berinertu nie zmienia wnioskowania, tzn. prowadzi do dalszej obniżki kosztów leczenia Firazyrem i jednocześnie obniżenia cen progowych Ruconestu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

#### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### **5.4. Komentarz Agencji**

Wnioskodawca odnalazł 11 analiz ekonomicznych (w tym 3 analizy użyteczności kosztów) oceniających stosowanie Ruconestu, w tym dwie analizy pełnotekstowe. Wnioskodawca zwraca uwagę, że analizy użyteczności kosztów potwierdzały nieznaczne różnice w efektach klinicznych porównywanych leków. Wyniki analiz minimalizacji kosztów zależne od przyjętych cen leków. Należy zwrócić uwagę, że tylko w jednej analizie użyteczności kosztów z perspektywy płatnika w USA uwzględniono koszty leczenia ratunkowego, tak jak w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę. Leczenie ratunkowe polegało na podawaniu Berinertu wśród chorych nieskutecznie leczonych lekiem Firazyr.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ruconest (konestat alfa, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Wnioskodawca przedstawił również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej.

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W tej części AWB wnioskodawca wspomina dwukrotnie o funkcjonowaniu programu lekowego: „przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii i inicjalizacji proponowanego programu lekowego” oraz określając horyzont czasowy analiz jako „dwa pełne lata po roku wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu i uruchomienia programu lekowego”. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie złożył projektu programu lekowego dla produktu leczniczego Ruconest, we wniosku określono kategorię dostępności jako otwarta refundacja apteczna. Ponadto jako punkt odniesienia wnioskodawca porównuje się z produktem leczniczym Firazyr co w przypadku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ruconest nie jest zasadnym podejściem.

#### Scenariusze i warianty

Analiza uwzględniła scenariusz istniejący, w którym leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego prowadzone jest z wykorzystaniem produktów leczniczych Berinert oraz Firazyr finansowanych ze środków publicznych w ramach listy A1. Niezrozumiałe z punktu widzenia analityków Agencji jest założenie wnioskodawcy w części opisowej AWB w którym w ramach scenariusza istniejącego założono brak stosowania produktu Firazyr w Polsce, co nie jest zgodne z analizami oraz dostarczonym modelem. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji produktu Ruconest w ramach nowej, osobnej grupy limitowej oraz modyfikacji struktury udziałów komparatorów. Wnioskodawca proponuje kwalifikację do nowej grupy limitowej, argumentację przedstawia w rozdziale 2.1 *Oceniana technologia i sposób jej finansowania* AWB wnioskodawcy. Dyskusja analityków Agencji dotycząca połączenia grup limitowych dla produktów leczniczych stosowanych w HAE została zawarta w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącym warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, braku jednego z komparatorów, możliwych alternatywnych kategorii odpłatności, opcjonalnych wariantów skuteczności leczenia napadów, udziału populacji pediatrycznej w całkowitej liczbie pacjentów, nieuwzględnienia kosztów wydawania i podawania leków, oraz wykorzystania różnych prezentacji jednego z komparatorów – produkt leczniczy Berinert.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana została oszacowana jako liczba leczonych napadów uwzględniając zagregowane dane refundacyjne (dane NFZ za lata 2014 – 2020) dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktów aktualnie stosowanych w terapii osób z analizowanej populacji z oficjalnych raportów i sprawozdań. Wnioskodawca argumentuje podejście brakiem dostępności wiarygodnych danych pozwalających określić liczebność populacji. Zdaniem wnioskodawcy w Polsce nie przeprowadzono badań epidemiologicznych i dlatego częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie jest znana. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w latach 2014 – 2020 obliczono liczbę ostrych napadów leczonych z wykorzystaniem analizowanych leków, uwzględniając średnie zużycie zasobów w trakcie jednego ostrego napadu, obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana we wnioskowanym wskazaniu przy założeniu, pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wynosiła około 400 objętych opieką pacjentów doświadczających w pierwszym roku od 4 033 do 4 882 z kolei w drugim roku od 4 521 do 5 449 napadów HAE wymagających leczenia. Ruconest najprawdopodobniej będzie wykorzystywany do leczenia odpowiednio 476 oraz 601 napadów.

Istotnym problemem analitycznym jest określenie tego, czy wskazania refundacyjne mimo swojej niejednorodności faktycznie sprowadzają się do tego samego problemu zdrowotnego. Wnioskodawca szacuje populację pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem na podstawie danych z refundacji trzech produktów leczniczych w różnych wskazaniach, pojawia się więc wątpliwość, czy pozorne ujednoczenie wskazań obejmujących leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów oraz przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną prowadzi do właściwego wnioskowania. Zgodnie z wynikami badania Agencji pacjenci stosują te technologie zamiennie.

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonego przez analityków Agencji badania rzeczywistej praktyki klinicznej możliwe było precyzyjne określenie liczby pacjentów doświadczających napadów HAE w każdym kolejnym roku kalendarzowym. Analitycy przyjęli również algorytm szacowania ilości leczonych napadów na podstawie danych z indywidualnie realizowanych przez pacjentów recept na refundowane produkty lecznicze. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu Agencji fakt, że do leczenia kwalifikowano coraz mniej pacjentów pierwszorazowych oraz że 2020 r. był pierwszym od początku refundacji, w którym odnotowano spadek łącznej liczby pacjentów korzystających z refundacji analizowanych produktów leczniczych, przyjmowanie przez wnioskodawcę wzrostowego trendu jest podejściem nieuzasadnionym. Zgodnie z wynikami w 2020 roku u 278 pacjentów leczono łącznie co najmniej 3 697 napadów HAE (z uwagi na przyjętą metodologię zliczania napadów, istnieje prawdopodobieństwo nieznacznego zaniżenia wyniku).

### Udziały

Mając na uwadze, iż wnioskowana technologia zawiera zestaw do samodzielnego podawania (w przeciwieństwie do prezentacji Ruconest refundowanej do września 2020 roku) w opracowaniu uwzględniono niewielki wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wynikający z możliwości samodzielnego stosowania leku. Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych NFZ. W analizie podstawowej uwzględniono komparatory główne Firazyr oraz Berinert.

**Tabela 50. Udziały wnioskowanej technologii - scenariusz nowy**

Technologia medyczna	Analiza podstawowa	
	1. rok	2. rok
Firazyr	53,5%	55,2%
Ruconest	10,4%	11,5%
Berinert	36,1%	33,3%

Zdaniem analityków Agencji nie istnieją przesłanki, pozwalające na przyjęcie założenia o większym udziale w rynku dla produktu leczniczego Ruconest niż miało to miejsce w roku 2019 – pełny rok refundacji wraz ze zmianą EAN. Ruconest pomimo okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej równego Berinert 500, nie jest preferowaną opcją terapeutyczną wśród polskich pacjentów z udziałem 9% w całkowitej liczbie leczonych napadów oraz 7% w liczbie zrefundowanych DDD. Zawartość zestawu do podawania obejmuje: złączki do fiolek;

1 strzykawkę; 1 zestaw do infuzji z przewodem 35 cm i igłą 25G; 2 waciki nasączone alkoholem; 1 jałowy wacik z włókniny; 1 plaster samoprzylepny. Wszystkie składniki zestawu były rutynowo wykorzystywane przez pacjentów, wartość łączna wynosi kilka złotych. W odróżnieniu do Firazyru zarówno Berinert jak i Ruconest wymaga podania dożylnego, które co do zasady jest podaniem obarczonym gorszym profilem bezpieczeństwa, jak i czasem potrzebnym na rekonstytucję roztworu w warunkach aseptycznych.

### **Koszty**

Model analizy wpływu na budżet uwzględniał koszty zakupu porównywanych leków, świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu produktów leczniczych. Wnioskodawca przyjął koszty refundowanych leków zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 lipca 2021 roku. Koszt wydania, przepisania i/lub podania analizowanych technologii określono na podstawie informacji prezentowanych w AWA Firazyr (2015 rok).

Analiza Ekonomiczna Wnioskodawcy do AWA AOTMiT-OT-4350-3/2015

Podawanie produktu Berinert oraz Ruconest w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej, hospitalizacji lub pacjent przyjmuje lek samodzielnie w domu (pojedyncze przypadki). W przypadku przyjmowania leku w domu u pacjenta rozliczana jest jedna wizyta ambulatoryjna w miesiącu w celu otrzymania recepty na lek. W przypadku podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji, produkt Firazyr będzie podawany w taki sam sposób jak aktualnie finansowane leki, jednak większość pacjentów będzie przyjmować lek w domu z uwagi na jego postać – ampułko-strzykawka, umożliwiającą samodzielną iniekcję przez pacjenta (w przeciwieństwie do produktów Ruconest i Berinert które powinny być podawane przez personel medyczny). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, 80% pacjentów z analizowanej populacji średnio raz w roku poddanych jest hospitalizacji w celu monitorowania wskaźników układu dopełniacza i wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych. Częstość oraz typ hospitalizacji nie zależą od przyjmowanego leku, zidentyfikowana kategoria kosztu nie stanowi kosztu różniącego oceniane interwencje i nie została uwzględniona w uprzedniej analizie.

Wnioskodawca przyjmuje w obecnej analizie założenie, iż konieczność zastosowania leczenia ratunkowego Berinert wśród chorych nieskutecznie leczonych Firazyr wymaga konsultacji z lekarzem (pacjent nie ma zapasów wcześniej niestosowanego leku) w opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci, u których konieczne jest leczenie ratunkowe wymagają hospitalizacji. Takie założenie nie znajduje uzasadnienia wobec wyników badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, pacjenci realizują wspólną receptę przepisywaną w ramach POZ lub AOS na obydwie technologie jednocześnie, przyjmowanie leków prawdopodobnie odbywa się w domu, przychodni lekarskiej, hospitalizacje pacjentów z powodu napadu HAE podczas których stosowano by analizowane technologie stanowiły niewielki odsetek przypadków.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	około 400 objętych opieką; oczekiwane 500 – 700 chorych w Polsce	
Liczba napadów HAE u pacjentów	4 457 (4 033 - 4 882)	4 985 (4 521 - 5 449)
Liczba napadów leczona wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym	476 (172 - 1 717)	601 (407 - 2 311)

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty konestatu alfa - Ruconest</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	mając na uwadze zebrane dane w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej Agencji oszacowanie całkowitej populacji prawidłowe, jednak liczba pacjentów korzystających z refundacji w horyzoncie roku nie została oszacowana przez wnioskodawcę
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy dwu letni zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	ceny analizowanych technologii przyjęto prawidłowo dane kosztowe zaczerpnięto z analizy przeprowadzonej w 2014 roku dla oceny konsekwencji finansowania produktu leczniczego Firazyr wnioskodawca uwzględnił jedynie możliwość przepisywania recept w warunkach ambulatoryjnych oraz hospitalizacji, co jest niezgodne z Polską praktyką
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia przyjęte przez wnioskodawcę nie zostały uzasadnione w prawidłowy sposób – sposób podawania oraz zawartość zestawu do samopodawania nie stanowią przesłanki o przejęciu większych udziałów niż w latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla Ruconest
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	wnioskodawca w analizach przyjmuje za komparatory produkty lecznicze zawierające ikatytbant oraz C1-inh, pominięto marginalny udział przetoczeń osocza świeżo mrożonego, z którego korzystają również pacjenci stosujący refundowane produkty
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	przyjęto nieprawidłowe założenia dotyczące wyceny świadczeń oraz korzystania z innych technologii, ponadto pojedyncze recepty realizowane są na więcej niż jedną technologię i na więcej niż opakowania do leczenia pojedynczego napadu HAE dane dotyczące Polskiej praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia nie są spójne z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach AWB, wnioskowana wiekość dostaw jest niewystarczająca do pokrycia oszacowanego zapotrzebowania w modelu wnioskodawcy (974 i 1 228 op. vs wnioskowane 960 op. rocznie) mając na uwadze, że w ciągu 8 lat obowiązywania decyzji zostało zrefundowanych 2 331 op. Ruconestu powyższe założenia wydają się być znacznie zawyżone
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2.1
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	komentarz analityków Agencji dotyczący przynależności do grupy limitowej został przedstawiony w rozdziale 3.1.2.3 <i>Ocena analityków Agencji</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (scenariuszy) szczególnie przedstawiono w rozdziale 6.3.2 przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów był ograniczony, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- część parametrów (masa ciała pacjentów i udział grup chorych różniących się wiekiem i masą ciała, koszt podawania) określono na podstawie wyników modelowania opisanego w analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również analizy wpływu na budżet;
- ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski, wykorzystano informacje na temat faktycznego zużycia analizowanych leków. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy, niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji. Wynika to z faktu, iż HAE jest chorobą rzadką, dla której brakuje w znacznej mierze doniesień naukowych z zakresu epidemiologii i długoterminowych obserwacji.

#### Ograniczenia wskazane przez analityków

- wnioskodawca powołując się na brak danych epidemiologicznych stoi na stanowisku, że częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie jest znana, przez co szacunki populacji przedstawione zostały w sposób bardzo ogólny nie wskazując na udział grup wiekowych, płeć pacjentów, czy indywidualną charakterystykę obrazu klinicznego HAE. Nie ulega żadnym wątpliwości fakt, że nie ma powszechnie dostępnych opracowań dotyczących wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, jednakże wnioskodawca nie wykazał się w ramach analiz wystarczającą chęcią pozyskania danych u źródeł. Mając na uwadze zebrane dane w ramach przeprowadzonego w toku prac analitycznych Agencji badania rzeczywistej praktyki klinicznej oszacowanie populacji było możliwe schodząc do poziomu indywidualnych danych pacjenta, liczba pacjentów korzystających z refundacji w horyzoncie roku nie została oszacowana przez wnioskodawcę. Wnioskodawca nie wskazuje również charakterystyki przebiegu zaawansowania analizowanego problemu zdrowotnego wśród Polskich pacjentów;
- odnośnie ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów dotyczących stosowania analizowanych technologii medycznych wnioskodawca uwzględnił jedynie możliwość przepisywania recept podczas ambulatoryjnych wizyt pacjenta lub w trakcie hospitalizacji. Przyjęcie takich założeń jest niezgodne z wynikami analizy Polskiej praktyki klinicznej. Najczęściej leki przepisywano pacjentom w ramach wizyt w podstawowej opiece zdrowotnej – stawka kapitacyjna;
- założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków przyjęte przez wnioskodawcę nie zostały uzasadnione w prawidłowy sposób. Wnioskodawca podnosi, że przejmowanie większego udziału w rynku może być spowodowane dołączeniem do opakowania jednostkowego zestawu do samopodawania. Analizując zawartość tego zestawu nie można stwierdzić, że stanowi prawidłową przesłankę do takiego wnioskowania. Należy również mieć na uwadze, że odróżnieniu do Firazyru zarówno Berinert jak i Ruconest wymaga podania dożylnego, które co do zasady jest podaniem obciążonym mniej korzystnym profilem bezpieczeństwa, jak i dłuższym czasem do podania, potrzebnym na rekonstrukcję roztworu w warunkach aseptycznych;
- wnioskodawca w analizach przyjmuje za komparatory produkty lecznicze zawierające ikatybant oraz C1-inh, pominięto marginalny udział przetoczeń osocza świeżo mrożonego, z którego korzystają również pacjenci stosujący refundowane produkty. Ze świeżo mrożonego osocza korzystało łącznie 29 pacjentów (15 kobiet, 14 mężczyzn), rozliczono łącznie u tych pacjentów 55 jedn. na przestrzeni lat 2013-2020;
- przyjęto nieprawidłowe założenia dotyczące kosztów leczenia pojedynczego napadu HAE, zważywszy na wyniki przeprowadzonego przez Agencję badania wnioskodawca powinien uwzględnić pewien odsetek recept realizowanych na więcej niż jedną technologię oraz recepty pozwalające na zaspokojenie potrzeby leczenia pojedynczego napadu HAE;

- co do zasady należy wskazać, że założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach AWB, wnioskowana wielkość dostaw jest niewystarczająca do pokrycia oszacowanego zapotrzebowania w modelu wnioskodawcy. Jednak wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce wskazują, że w ciągu 8 lat obowiązywania decyzji zostało zrefundowanych 2 331 opakowań jednostkowych produktu leczniczego Ruconest, przez co zakładane w wariantach prawdopodobnym zużycie roczne na poziomie nawet [redacted] opakowań w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej wydaje się być wartością znacznie [redacted];
- wnioskodawca przyjmuje, że wszyscy pacjenci stosujący Firazyr, u których konieczne jest leczenie ratunkowe produktem leczniczym Berinert wymagają hospitalizacji. Takie założenie nie znajduje uzasadnienia wobec wyników badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, pacjenci realizują wspólną receptę przepisywaną w ramach POZ lub AOS na obydwie technologie jednocześnie, przyjmowanie leków prawdopodobnie odbywa się w domu, przychodni lekarskiej, hospitalizacje pacjentów z powodu napadu HAE podczas których stosowano by analizowane technologie stanowiły niewielki odsetek przypadków.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Wnioskowanie z analizy zmienia się istotnie w kilku z rozpatrywanych scenariuszy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Nie przetestowano alternatywnych scenariuszy dotyczących finansowania porad u pacjentów lub modelu stosowania różnych technologii podczas leczenia pojedynczego napadu HAE. W ramach analizy wrażliwości nie testowano również przynależności do wspólnej grupy limitowej z produktem leczniczym Firazyr.

### **6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy (mając na uwadze wyniki badań klinicznych oraz obraz kliniczny wnioskowanego wskazania) wykazała błędy, które mogą w pewien sposób wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ograniczenia zostały wskazane w stosowanych częściach AWA. W toku prac nad analizą weryfikacyjną wykazano, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji jednak z uwagi na fakt, że prawdopodobnie oszacowanie prowadziło do uzyskania znacznie niższych wyników wpływu na budżet ponownego włączenia analizowanej technologii na wykaz leków refundowanych odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych.

## **7. Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.



## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ruconest we wskazaniu leczenia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia i Walia – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.08.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ruconest i *conestat alfa*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, jedną negatywną oraz informację o planowanej publikacji rekomendacji NICE w dniu 25.08.2021 r., przesuniętej następnie na 20.10.2021 r. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na ograniczone dowody naukowe oraz konieczność stosowania ekwiwalentu instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ruconest**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2021</b>	Rekomendacja pozytywna w populacji dorosłych, młodzieży oraz dzieci od 2 lat, pod warunkiem zastosowania uzgodnionego Wales Patient Access Scheme lub równoważnej/niższej ceny. W rekomendacji zaznaczono, że Ruconest jest lekiem ultrasierocym zgodnie z kryteriami AWMSG, stosowanym w chorobie rzadkiej.
<b>HAS 2021</b>	Rekomendacja pozytywna dotycząca utrzymania refundacji w populacji dorosłych i młodzieży powyżej 14 lat oraz rozszerzenia refundacji o populację dzieci w wieku 2-14 lat. Zwrócono uwagę na ograniczone dowody naukowe niepozwalające na ocenę ilościową skuteczności Ruconestu, możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz dostępność innych leków stosowanych w przerywaniu napadu HAE.
<b>NCPE 2021</b>	Rekomendacja negatywna przy wnioskowanej cenie leku, w ramach oceny skróconej. Nie zaleca się pełnej oceny farmakoekonomicznej.
<b>SMC 2018</b>	Rekomendacja pozytywna w populacji dorosłych i młodzieży. Stosowanie konestatu alfa wiązało się ze skróceniem czasu do ustąpienia objawów HAE w porównaniu z placebo, w badaniu III fazy. SMC wzięło pod uwagę poprawę efektywności kosztowej w związku z zaproponowanym Patient Access Scheme (PAS). Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest stosowanie PAS lub równoważnej/niższej ceny.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w UK oraz krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ruconest jest finansowany w



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.07.2021 r., znak PLR.4500.1196.2021.7.KKL (data wpływu do AOTMiT 15.07.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ruconest (conestatum alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m., fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN 08718309680077,

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

### Problem zdrowotny

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 jest z niedoborem (typ I) lub zmniejszoną aktywnością (typ II) inhibitora esterazy C1 (C1-INH).

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu 8 lat (2013-2020) obowiązywania decyzji refundacyjnych dla pacjentów z napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego łącznie leczono 423 pacjentów, z których 72 (17%) rozpoczęło leczenie przed ukończeniem 18 roku życia. Dorośli stanowili 83% pacjentów. W populacji ogólnej jak i w populacji poszczególnych kategorii wiekowych przewagę stanowiły kobiety, których leczono dwukrotnie więcej niż mężczyzn. Średnia roczna liczba nowych pacjentów wyniosła 53 osoby, zauważalne jest, że w 2020 roku odnotowano najmniejszą liczbę nowych pacjentów. Mediana wieku pacjentów dla całej grupy wyniosła 35 lat, z uwzględnieniem kolejnych lat mediana wahała się od 34 do 39 lat. Średni wiek wyniósł  $36,66 \pm 18,72$  lat.

Analizując indywidualne dane z poziomu pacjenta dla populacji korzystającej z refundacji trzech produktów leczniczych finansowanych w leczeniu napadu obrzęku naczynioruchowego określono, że mediana napadów wymagających leczenia wyniosła 9 z zakresem 1-784 w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta. Przeliczając dane dotyczące napadów leczonych w ciągu każdego roku dla każdego pacjenta wykazano, że mediana leczonych napadów w ciągu roku wyniosła 3 z zakresem 1-189. Według danych rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów nie powinien występować średnio więcej niż jeden napad miesięcznie.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał Berinert oraz Firazyr. W opinii analityków Agencji wybór poprawny. Lek Ruconest był refundowany do końca sierpnia 2020 r.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – konestatu alfa została przeprowadzona w oparciu o badania z randomizacją oraz badania o niższej wiarygodności:

- RCT C1 **1205-01** dla porównania konestat alfa (KoA) 50 j./kg vs 100 j./kg vs PLC;
- RCT C1 **1310** dla porównania KoA 50 j./kg dla osób <84 kg, 4200 j. u osób ≥84 kg vs PLC;
- jednoramiennego, eksperymentalnego badania II fazy **Reshef 2019** przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanych komparatorów – koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu przeprowadzono w oparciu o wyniki:

- RCT **I.M.P.A.C.T.1/2** dla porównania koncentrat inhibitora C1 esterazy (C1-inh) 20 j./kg vs 10 j./kg vs PLC; przeprowadzonego również wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat) z HAE;
- RCT **FAST-3** dla porównania ikatybant (IKA) 30 mg vs PLC;
- otwarte jednoramienne badanie kliniczne fazy III **HGT-FIR-086** oceniającego IKA, przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych (2-17 lat) z HAE.

Z uwagi na wysoką heterogeniczność jaką charakteryzowały się badania dla konestatu alfa, C1-inh oraz ikatybantu nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej ilościowej metaanalizy wyników, które umożliwiłyby wnioskowanie o skuteczności interwencji. Biorąc pod uwagę, że analizowane technologie będą wykorzystywane w stanach nagłych jakim jest napad wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, mimo odrębności metodologicznych analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu zestawienia wyników dla punktu końcowego mającego największe znaczenie dla pacjentów. Uznano, że początek łagodzenia objawów jest najważniejszym wskaźnikiem skuteczności klinicznej interwencji stosowanych w napadach HAE. Definicje dla oceny zdefiniowano w sposób niespójny w kolejnych próbach klinicznych pomimo, że grupa badaczy w każdej z odnalezionych prób pozostawała w zbliżonym składzie, a badania prowadzono w podobnym przedziale czasowym.

Do oceny włączono dowody pochodzące z badań z najwyższego stopnia wiarygodności. Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego populację docelową będą stanowić zarówno pacjenci dorośli jak i osoby przed ukończeniem 18 roku życia. W ocenie pacjentów dorosłych wykorzystano dane z badań randomizowanych z grupą kontrolną: C1 1310 (wyniki dla konestatu alfa), I.M.P.A.C.T.1 (wyniki dla C1-inh) oraz FAST-3 (wyniki dla ikatybantu). W ocenie pacjentów pediatrycznych wykorzystano dane z badań: Reshef 2019 (wyniki dla konestatu alfa), I.M.P.A.C.T.1 (wyniki dla C1-inh) oraz HGT-FIR-086 (wyniki dla ikatybantu). Z uwagi na odmienną charakterystykę populacji uczestniczącej w poszczególnych badaniach, włączając w to rodzaj leczonych napadów, wiek pacjentów, demografię, odmienne definicje zarówno oceny punktów końcowych jak i okresu obserwacji pacjentów należy mieć na uwadze, że przedstawione dane mają charakter wyłącznie poglądowy, nie stanowią one danych do porównania pośredniego, które zgodnie z analizą wnioskodawcy w ocenie analityków również nie jest możliwe do przeprowadzenia. Wnioskowanie co do porównania skuteczności jest ograniczone.

Wyniki uzyskane podczas randomizowanych faz badań przeprowadzonych w populacji dorosłych wskazują, że najszybszy początek łagodzenia objawów może być odnotowany przez pacjentów przyjmujących C1-inh (41 min), następnie konestat alfa (75 min), później ikatybant (120 min). W przypadku dzieci wyniki uzyskane dla konestatu alfa i ikatybantu były identyczne (60 min), C1-inh wykazał skuteczność przed upływem połowy godziny i był najniższym wynikiem dla tego punktu końcowego. W kwestii bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane zostały odnotowane przez mniejszą część pacjentów (<50%), z wyjątkiem dzieci leczonych konestatem alfa (55%).

## Analiza bezpieczeństwa

### C1 1205-01

U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odnotowanego działania niepożądanego. Wykazano, że zdarzenia występowały rzadziej w grupach z konestatem alfa niż w grupie soli fizjologicznej. Żadne z poważnych AE nie zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z badanym lekiem. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w hematologii, rutynowych wynikach badań biochemicznych lub moczu, elektrokardiogramie i parametrach funkcji życiowych. Próbkami poekspozycyjnymi były ujemne u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 2, którzy jednorazowo wykazali wartości nieco wyższe od wartości granicznych. Wszystkie próbki z wartościami odcięcia IgG przeciwko C1-inh dały wynik negatywny w teście na przeciwciała neutralizujące (wyniki nie zostały przedstawione). Wszystkie wyniki oznaczeń przeciwciał IgM lub IgA anty-C1-inh były ujemne, zarówno przed ekspozycją, jak i po ekspozycji.

W fazie przedłużonej najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U 10 pacjentów zgłoszono 20 poważnych AE. Trzydzieści z nich to napady HAE zgłoszone przez 8 pacjentów. Pozostałe 7 poważnych zdarzeń zgłoszono u 4 pacjentów, w tym silne zawroty głowy u pacjenta 3 dni po leczeniu, zapalenie płuc dzień po leczeniu, dwukrotne wystąpienie urosepsy (6 i 46 dni po drugim leczonym ataku) oraz „swędzenie warg”. i miękkie podniebienie” wkrótce po leczeniu czwartego leczonego napadu u pacjenta.

### C1 1310

U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odnotowanego działania niepożądanego. Nie było klinicznie istotnych zmian w badaniach biochemicznych, analizie moczu lub wartościach parametrów życiowych, żaden pacjent nie miał klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników elektrokardiograficznych. U żadnego pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące C1-inh, nie zgłoszono żadnych zdarzeń anafilaktycznych. U 8 pacjentów leczonych konestatem alfa (6 nagłych przypadków leczenia) i 3 pacjentów leczonych tylko placebo (1 nagły przypadek leczenia) wykryto przeciwciała przeciwko gospodarzowi związane z zanieczyszczeniami. We wszystkich przypadkach immunogenność była przemijająca i sporadycznie występująca, brak związku czasowego między obecnością przeciwciał a AE.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Stosowanie Ruconestu porównano ze stosowaniem leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) lub Firazyru (ikatybant). Analiza minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego ostrego napadu HAE, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Ruconestu [redacted] z perspektywy NFZ od stosowania Firazyru o [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted]. Podobnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) stosowanie Ruconestu [redacted] od stosowania Firazyru o [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted].

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie cen zrównujących koszt stosowania Ruconestu i komparatorów. W związku z brakiem bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości Ruconestu nad komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu leku Ruconest, przy których koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów. Wnioskowana cena zbytu netto Ruconestu wynosi [redacted], co przekłada się na urzędową cenę zbytu [redacted]. Cena zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy (mając na uwadze wyniki badań klinicznych oraz obraz kliniczny wnioskowanego wskazania) wykazała błędy, które mogą w pewien sposób wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ograniczenia zostały wskazane w stosowanych częściach AWA. W toku prac nad analizą weryfikacyjną wykazano, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji jednak z uwagi na fakt, że prawdopodobnie oszacowanie prowadziłoby do uzyskania znacznie niższych wyników wpływu na budżet ponownego włączenia analizowanej technologii na wykaz leków refundowanych odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów wykazaną w badaniach wiążących się z ograniczeniami metodologicznymi. W rekomendacji negatywnej przy wnioskowanej cenie leku odradza się wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Craig 2009**  
Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):801-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017. Epub 2009 Sep 19. PMID: 19767078.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0091674909010859?token=3CCEF6A6006ABE7E1CE98F9F26C004D8D91F634F3FB19900A43D8175C86960842E18388B725F164FAADA6709436356E1&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210910111750>
- Craig 2011**  
Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1604-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21884533.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x>
- Farkas 2017**  
Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothhaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov-Dec;5(6):1671-1678.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28601641.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213219817302532?token=226863FF078030CB01938CF90A2FCB4BA11E8AD0B7FBBE4D0B0B99C21E3EB02F13F326C70DB5D68CF486257F62F2045E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210910112409>
- Li 2015**  
Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, Reshef A, Porebski G, Stobiecki M, Baker J, Levy R, Relan A, Riedl M. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May-Jun;3(3):417-23. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.013. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680925.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213219815000094?token=6AF0F10E59D650B9BA5C368B56DDFD84286158C10C38C53D7F66DAED238FE76AC07F4BA86216BA80591CEB180BFA8FF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210910110849>
- Lumry 2011**  
Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, Riedl M, Li H, Craig T, Bloom BJ, Reshef A. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Dec; 107 (6) : 529-37. doi:10.1016/j.anai.2011.08.015. Epub 2011 Oct 5. PMID: 22123383.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1081120611006582?via%3Dihub>
- Lumry 2015**  
Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, Riedl M. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):44-55. doi: 10.1159/000441060. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26556097.  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/441060>
- Reshef 2019**  
Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, Farkas H, Gutova V, Fritz S, Relan A, Giannetti B, Magerl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):562-568. doi: 10.1111/pai.13065. Epub 2019 May 29. PMID: 30993784; PMCID: PMC6851822.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851822/>

- Riedl 2013** Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, Zuraw BL. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Apr;110(4):295-9. doi:10.1016/j.anai.2013.02.007. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23535096.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1081120613001014?via%3Dihub>
- Riedl 2014** Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, Farkas H, Levy R, Baker J, Hardiman Y, Totoritis MC, Relan A, Cicardi M; Study 1310 Investigators. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb;112(2):163-169.e1. doi:10.1016/j.anai.2013.12.004. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24468257.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1081120613009253?via%3Dihub>
- Schneider 2013** Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Feb;24(1):54-60. doi: 10.1111/pai.12024. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23173714.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.12024>
- Zuraw 2010** Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct;126(4):821-827.e14. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.021. PMID: 20920772.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0091674910011280?token=86CDD7383986442CA03EACF13840D1CEE3C68B70DE4E8D6973C3DBE20E8BB412C3C79517555244AE4F2BB338731E761&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210910110522>

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCIA 2020** Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper, 2020
- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group, Conestat alfa (Ruconest®) 2100 U powder and solvent for solution for injection, 2100 U powder for solution for injection, 2021
- CHAEN 2019** Canadian Hereditary Angioedema Network, The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019
- ESID 2020** European Society for Immunodeficiencies, European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020
- GASMS 2019** Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. *et al.* Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* **28**, 16–29 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, conestat alpha RUCONEST 2100 unités, poudre pour solution injectable, RUCONEST 2100 unités, poudre et solvant pour solution injectable, 2021
- HAWK 2017** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germeis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A, on behalf of HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics, Conestat alfa (Ruconest®). HTA ID: 21017, 2021
- PTA 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, et al. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up and special situations. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2018;5(2):109-120.

**SMC 2018** Scottish Medicine Consortium, conestat alfa 2,100 units powder (and solvent) for solution for injection (Ruconest®) SMC No 745/11, 2018

**WAO/EAACI2018** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update, 2017

#### Pozostałe publikacje

**OT.4330.17.2020** Wniosek o objęcie refundacją 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. Analiza weryfikacyjna nr OT.4330.17.2020, AOTMiT 2020

**ChPL Berinert** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21226/characteristic>

**ChPL Firazyr** Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr  
<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/firazyr-epar-product-information.pdf>

**ChPL Ruconest** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest  
<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ruconest-epar-product-information.pdf>

**Ebo 2010** Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. Paediatr Drugs. 2010 Aug 1;12(4):257-68. doi: 10.2165/11532590-000000000-00000. PMID: 20593909.  
<https://link.springer.com/article/10.2165%2F11532590-000000000-00000>

**Szczeklik 2018** Zawilska K, Windyga J, Undas Anetta. Zaburzenia Hemostazy. W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1882-1883.

**Takeda 2020** Takeda, VV-MEDCOM-19513, maj 2020  
[https://www.haekonferencja.pl/download/ONEPAGER\\_HAE\\_Takeda.pdf](https://www.haekonferencja.pl/download/ONEPAGER_HAE_Takeda.pdf)