



Rekomendacja nr 114/2021

z dnia 27 września 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 w ramach nowej grupy limitowej i wydawania w aptece z odpłatnością w wysokości ryczałtu, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu np. do poziomu odpowiadającego urzędowej cenie zbytu w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. i po ewentualnym zawężeniu wskazania do tego, które w przytoczonym obwieszczeniu dotyczy produktu leczniczego Ruconest, tj. „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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 w ramach nowej grupy limitowej i wydawania w aptece z odpłatnością w wysokości ryczałtu, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu np. do poziomu odpowiadającego urzędowej cenie zbytu w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. i po ewentualnym zawężeniu wskazania do tego, które w przytoczonym obwieszczeniu dotyczy produktu



lecniczego Ruconest, tj. „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną”.

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leku Ruconest względem komparatorów, sugeruje się utworzenie wspólnej grupy limitowej dla leków stosowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono dwa RCT, w których porównywano stosowanie konestatu alfa (KoA) względem placebo (PLC) w populacji ≥ 12 lat i ≥ 13 lat. Dla populacji młodszej przedstawiono jedno badanie bez grupy kontrolnej, w którym KoA otrzymało 20 dzieci w wieku 5-14 lat.

Na niepewność oszacowań wpływa fakt, że w powyższych badaniach ocena skuteczności była oparta o zastępcze punkty końcowe, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest niepewny – analizie poddawano m.in. czas od podania leku do złagodzenia objawów (TOSR, ang. *time to onset of symptom relief*) lub czas do minimalnych objawów napadów HAE (TTMS, ang. *time to minimum symptoms*).

Ponadto, ze względu na dostępność dowodów naukowych wnioskowanie o skuteczności w przedmiotowej populacji jest utrudnione, szczególnie w przypadku dzieci w wieku 2-4 lata. Zestawienie wyników badań dla TOSR sugeruje, że terapia może mieć skuteczność zbliżoną do komparatorów.

Analiza dowodów naukowych wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na zasadność zawężenia wskazania zgodnie z wcześniejszym wpływa także fakt, że analiza kliniczna opiera się w znacznej mierze na dokładnie tych samych badaniach, co analiza kliniczna oceniana w 2012 roku.

Ocena kosztów terapii na podstawie analizy minimalizacji kosztów, w której stosowanie produktu leczniczego Ruconest odniesiono do kosztów stosowania leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) oraz leku Firazyr (ikatybant), we wskazaniu węższym niż wnioskowane, tj. leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, czyli we wskazaniu węższym niż wnioskowane. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, koszt leczenia napadu HAE lekiem Ruconest wynosi ok. [redacted]

[redacted]. Stosowanie Ruconest jest z perspektywy NFZ [redacted]

[redacted]. Z perspektywy wspólnej stosowanie leku Ruconest jest [redacted]

[redacted]. Zarazem należy wskazać, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa względem ceny zbytu netto obliczonej na podstawie danych z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu leku Ruconest, przy której koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów wynosi [redacted] [redacted] urzędowa cena zbytu obliczona na podstawie

wnioskowanej ceny zbytu netto, [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet odnosi się do populacji zgodnej z analizą ekonomiczną, czyli do leczenia napadów zagrażających życiu. Wyniki wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDAKTOWANE].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie ostrych napadów powinno być natychmiastowe, stosowane również w warunkach domowych. Przedstawione są możliwości leczenia napadów drogą dożylną i podskórną poprzez preparaty: substytuty inhibitora C1 składowej dopełniacza (Berinert, 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.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne pozytywne (AWMSG 2021, HAS 2021, SMC 2018) i jedną negatywną (NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów wykazaną w badaniach wiążących się z ograniczeniami metodologicznymi, lecz zarazem zwraca uwagę na ograniczone dowody naukowe oraz konieczność stosowania ekwiwalentu instrumentu dzielenia ryzyka. Rekomendacja negatywna oparta się o skróconą ocenę technologii, na podstawie której odradza się wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej przy wnioskowanej cenie leku.

Przedmiot wniosku

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

- Ruconest, conestatum alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 100 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, kod GTIN: 08718309680077, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności ryczałt, produkt dostępny w aptece wydawany na receptę, finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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 (HAE, ang. *hereditary angioedema*) 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 osoczowym niedoborem C1-INH (85% przypadków HAE); C1-INH-HAE typu II – związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH.

Częstość występowania HAE w populacji ogólnej wynosi około 1 na 50 000. Dane epidemiologiczne pochodzące z krajowego rejestru chorych na HAE (2016 rok) zawierają dane łącznie o 341 chorych. Rejestr jednak nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE w Polsce.

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.

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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologie alternatywne wnioskodawca wskazał Firazyr oraz Berinert. Produkty te charakteryzują się analogicznymi zakresami wskazań terapeutycznych, czyli doraźne leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1, w tym u osób dorosłych.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego.

Wnioskowane wskazanie obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. 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 (HAE, ang. *hereditary angioedema*) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populacja oceniana w analizie klinicznej jest spójna z wnioskowaną.

W ramach analizy klinicznej

- nie odnaleziono badań klinicznych z randomizacją (RCT) porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami;
- przedstawiono dwa RCT porównujące stosowanie konestatu alfa (KoA) względem placebo (PLC) w populacji ≥ 12 lat (**C1 1205-01** – Zuraw 2010, Riedl 2013) i ≥ 13 lat (**C1 1310** – Riedl 2014, Li 2015);
- przedstawiono także badanie jednoramienne Reshef 2019, w którym KoA otrzymało 20 dzieci w wieku 5-14 lat.

W badaniu **C1 1205-01** porównywano skuteczność konestatu alfa 50 U/kg lub 100 U/kg względem podania placebo (roztwór soli fizjologicznej). Do ramienia interwencji KoA 50 U/kg włączono 12 osób, zaś do ramienia kontrolnego 13 osób.

W publikacji Zuraw 2010 wyniki badania **C1 1205-01** przedstawiono zbiorczo wraz z badaniem **C1 1304-01**. Badanie **C1 1205-01** (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”). W badaniu **C1 1304-01** porównywano skuteczność konestatu alfa 100 U/kg względem podania placebo (roztwór soli fizjologicznej) i nie było ramienia KoA 50 U/kg. Z tego względu możliwa była synteza wyników jedynie z grupy kontrolnej. W badaniu **C1 1304-01** placebo otrzymało 16 pacjentów.

W badaniu **C1 1310** porównywano skuteczność konestatu alfa 50 U/kg względem podania placebo (roztwór soli fizjologicznej). Do ramienia interwencji włączono 44 osoby, zaś do ramienia kontrolnego 31 osób.

W celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów przedstawiono: 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 wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat); RCT FAST-3 dla porównania ikatybantu (IKA) 30 mg vs PLC, pacjenci w wieku ≥ 18 lat; otwarte jednoramienne badanie kliniczne fazy III HGT-FIR-086 oceniającego IKA, przeprowadzonego w populacji pacjentów pediatrycznych (2-17 lat).

Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na wysoką heterogenność RCT nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, jak również wykonania metaanalizy sieciowej w zakresie oceny efektywności klinicznej KoA względem komparatorów.

W ramach oceny skuteczności nie przedstawiono wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych. Ocenie poddawano punkty końcowe zastępcze: czas od podania leku do uzyskania danego efektu – złagodzenia objawów (TOSR, ang. *time to onset of symptom relief*) lub czas do minimalnych objawów napadów HAE (TTMS, ang. *time to minimum symptoms*). TOSR był oceniany na podstawie VAS lub w oparciu o specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego kwestionariusz oceny efektu terapeutycznego TEQ (7 stopni skali: od 1 „znacznie gorzej” do 7 „znacznie lepiej”; trzy pytania: o ogólną dotkliwość napadu, o zmniejszenie nasilenia napadu, czy w danej chwili objawy są minimalne). Z kolei TTMS w każdym z badań był definiowany indywidualnie.

Skuteczność

Badanie C1 1205-01 (Zuraw 2010, Riedl 2013)

W ramach oceny skuteczności analizowano czas od podania leku do uzyskania danego efektu.

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 (VAS ma zakres od 0 do 100 mm) lub badacz przyznał o jeden punkt mniej we wszystkich lokalizacjach, w których zanotowano obrzęk na początku ataku.

Zgodnie z charakterystyką stanu początkowego pacjentów, VAS przed rozpoczęciem terapii dla najbardziej poważnej z lokalizacji wyniósł 77,6 mm (SD 14,4; min. 51; max. 99) w grupie KoA 50 U/kg oraz 80,2 mm (SD 14,5; min. 49; max. 100) w grupie PLC. Wymaga podkreślenia, że pacjenci, u których rozwijający się lub zastany napad HAE uznano za zagrażający życiu, byli wykluczani z badania przed randomizacją.

Mediana czasu do początku łagodzenia objawów (TOSR) oceniana przez badacza w grupie KoA (n = 12) wyniosła 71 minut (95%CI: 42; 124), zaś w grupie PLC (n = 13 + 16 = 29) wyniosła 245 minut (95%CI: 60; 495). Iloraz hazardów dla KoA vs PLC wyniósł HR 1,61 (95%CI: 0,76; 3,43; p = NS) – wynik nie był istotny statystycznie.

Mediana TOSR oceniana przez pacjenta za pomocą VAS w grupie otrzymującej KoA wyniosła 122 minuty (95%CI: 72; 136), zaś w grupie otrzymującej PLC wartość ta wyniosła 495 minut (95%CI: 245; 520). Iloraz hazardów dla KoA vs PLC wyniósł HR 2,68 (95%CI: 1,23; 5,85; p = IS).

Mediana czasu do minimalnych objawów (TTMS) oceniana przez badacza w grupie KoA wyniosła 250 minut (95%CI: 242; 265), zaś w grupie PLC 780 minut (95%CI: 255; 1440). Iloraz hazardów dla KoA vs PLC wyniósł HR 1,95 (95%CI: 0,90; 4,22; p = NS) – wynik nie był istotny statystycznie.

Mediana TTMS oceniana przez pacjenta za pomocą VAS w grupie otrzymującej KoA wyniosła 247 minut (95%CI: 243; 484), zaś w grupie otrzymującej PLC wartość ta wyniosła 1210 minut (95%CI: 970; 1500). Iloraz hazardów dla KoA vs PLC wyniósł HR 3,86 (95%CI: 1,71; 8,72; p = IS).

Badanie C1 1310 (Riedl 2014, Li 2015)

Mediana czasu do złagodzenia objawów oceniana (TOSR) przez badacza w grupie KoA (n = 44) wyniosła 60 minut (95%CI: 49; 75), zaś w grupie PLC (n = 31) wyniosła 105 minut (95%CI: 75; nie osiągnięto). Różnica między grupami była istotna statystycznie (p < 0,001).

Mediana TOSR oceniana przez pacjenta za pomocą VAS w grupie KoA wyniosła 75 minut (95%CI: 60; 105), zaś w grupie PLC wyniosła 303 minuty (95%CI: 81; 720). Różnica między grupami była istotna statystycznie (p < 0,003).

Mediana TTMS oceniana przez pacjenta za pomocą VAS w grupie KoA wyniosła 240 minut (95%CI: 177; 270), zaś w grupie PLC 362 minuty (95%CI: 240; nie osiągnięto). Różnica między grupami była istotna statystycznie (p < 0,005).

Mediana TTMS oceniana przez pacjenta za pomocą TEQ w grupie KoA wyniosła 303 minuty (95%CI: 240; 720), zaś w grupie PLC 483 minuty (95%CI: 300; 1440). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

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.

Badanie jednoramienne Reshef 2019

U włączonych do badania 20 dzieci wystąpiły 73 napady HAE. W przypadku 70 napadów (96%) podano jedną dawkę leku.

Mediana czasu do początku łagodzenia objawów w oparciu o ocenę badacza wyniosła 60 minut (95%CI: 40; 60), zaś oceniana przez pacjenta za pomocą VAS wyniosła 60 minut (95%CI: 60; 65).

Mediana czasu do minimalnych objawów w oparciu o ocenę badacza wyniosła 126 minut (95%CI: 120; 240), zaś oceniana przez pacjenta za pomocą VAS wyniosła 122,5 minuty (95%CI: 120; 126).

Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów (na podstawie punktacji pacjentów) we wszystkich lokalizacjach dla 73 napadów HAE wyniosła 262,5 minut (95%CI: 220; 535).

Bezpieczeństwo

Badanie C1 1205-01 (Zuraw 2010, Riedl 2013)

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*) w grupie KoA zgłaszano istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC. Ciężkie lub poważne AEs wystąpiły u 2 z 12 pacjentów w grupie KoA (17%) i 9 z 29 pacjentów w grupie PLC (31%). 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.

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 zostały odnotowane jako 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.

Badanie C1 1310 (Riedl 2014, Li 2015)

Jakiegokolwiek AEs wystąpiły u 18 z 56 pacjentów w grupie KoA w fazie podwójnie zaślepionej i otwartej (32%) oraz u 10 z 18 pacjentów w grupie pacjentów leczonych jedynie placebo (56%). W fazie otwartej badania odnotowano AEs u 12 z 44 osób (27%).

Ciężkie lub poważane AEs odnotowano u 1 z 56 pacjentów (2%). AEs związane z leczeniem odnotowano u 1 z 56 pacjentów (2%) w fazie zaślepionej, zaś w fazie otwartej u 4 z 44 pacjentów (9%).

U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odnotowanego działania niepożądanego.

Badanie jednoramienne Reshef 2019

AEs zgłoszono u 11 z 20 pacjentów (55,0%). Najczęstszymi AEs 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.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej nie przedstawiono bezpośrednich ani pośrednich porównań technologii wnioskowanej z komparatorami. Choć w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów przedstawiono m.in. RCT I.M.P.A.C.T.1/2 (C1-inh vs PLC) oraz RCT FAST-3 (IKA vs PLC), to z uwagi na wysoką heterogeniczność jaką charakteryzowały się badania dla konestatu alfa, C1-inh oraz ikatybantu nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników, która umożliwiłaby wnioskowanie o skuteczności interwencji. W ramach AWA zestawiono wyniki dla punktu końcowego w postaci czasu do początku łagodzenia objawów w napadzie HAE (TOSR).

Podczas randomizowanych faz badań przeprowadzonych w populacji dorosłych TOSR najszybciej odnotowano przez pacjentów przyjmujących C1-inh (41 min), następnie konestat alfa (75 min), a później ikatybant (120 min).

W przypadku dzieci najniższy TOSR odnotowano dla koncentratu inhibitora C1 esterazy, który nastąpił przed upływem połowy godziny. Wyniki uzyskane dla konestatu alfa i ikatybantu były identyczne (60 min).

W kwestii bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane zostały przez 55% dzieci leczonych konestatem alfa oraz po <50% pacjentów w grupach ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej należą:

- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami.
- Dla populacji 2-13 lat nie odnaleziono badania RCT. Dodatkowo, uczestnikami odnalezionego badania jednoramiennego Reshef 2019 byli pacjenci w wieku 5-14 lat, a zatem dostępne są dane jedynie dla części wskazanego wyżej przedziału wiekowego.
- W analizie wykorzystano surogatowe punkty końcowe mimo, iż ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi wiąże się z niepewnością.
- Charakterystyka pacjentów włączonych do badania C1 1205-01, u których podano co najmniej jedną dawkę leku, była zróżnicowana: włączono 4 mężczyzn (33%) do ramienia stosującego dawkę 50 U/kg oraz 1 (8%) do ramienia kontrolnego; obrzęk w okolicy ustno-twarzowej, gardła lub krtani wystąpił w przypadku 0% osób w grupie interwencji i 34% w grupie kontrolnej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

We wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Ruconest odniesiono do stosowania leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) oraz Firazyr (ikatybant), we wskazaniu leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analizę przeprowadzono w horyzoncie jednego napadu HAE. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Uwzględniono koszty leków stosowanych w leczeniu napadu HAE oraz ich wydawania/podawania. W przypadku terapii lekiem Firazyr uwzględniono ratunkowe podawanie leku Berinert. Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL produktów, zaś rozkład masy ciała pacjentów pediatrycznych i pełnoletnich przyjęto odpowiednio za Reshef 2019 i Li 2015.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, koszt leczenia napadu HAE w przedmiotowej populacji to:

- Ruconest [redacted]
- Firazyr [redacted]
- Berinert [redacted],

Powyższe wskazuje, że stosowanie leku Ruconest [redacted] z perspektywy NFZ [redacted]. Z perspektywy wspólnej stosowanie Ruconestu jest [redacted].

Przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowanymi parametrami były m.in. masa ciała pacjentów, uwzględnienie dzielenie fiolek czy zmiana założeń dotyczących kolejnych podań. Zmianę wnioskowania odnotowano 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest rozpatrywanie wskazania innego, niż w analizie skuteczności klinicznej. W ramach analizy skuteczności klinicznej wskazaniem jest „leczenie ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1”, zaś w analizie ekonomicznej „leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”. Pokreślenia wymaga, że kryteria wykluczenia w badaniach RCT C1 1205-01 oraz C1 1310 wyłączały przed randomizacją pacjentów, u których rozwijający się lub zastany napad HAE uznano za zagrażający życiu.

Zwraca uwagę 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. Jednocześnie brak uwzględniania kosztów ratunkowego Berinertu nie zmienia wnioskowania.

Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowania Ruconestu względem każdego z komparatorów wynosi:

- względem Firazyru: [redacted]
- względem Berinert: [redacted]

Urzędowa cena zbytu leku Ruconest, przy której koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów wynosi [redacted] i jest [redacted] niż urzędowa cena zbytu obliczona na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym wykorzystanie w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych produktów leczniczych Berinert oraz Firazyru finansowanych ze środków publicznych w ramach listy A1. Scenariusz nowy zakłada, że produkt Ruconest będzie finansowany ze środków publicznych w ramach otwartej refundacji aptecznej i nowej grupy limitowej. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), które różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej.

Liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na około 500-700 osób, z czego około 400 osób ma być objęte opieką w każdym roku. Liczba napadów HAE u pacjentów to około 4 457 w pierwszym roku (min. 4 033; max. 4 882) oraz około 4 985 w drugim roku (min. 4 521; max. 5 449). Przyjęto, że wnioskowaną technologią leczonych będzie 476 napadów (10,7% wszystkich napadów; min. 172; max. 1 717) w pierwszym roku i około 601 napadów (12,1% wszystkich napadów; min. 407; max. 2 311) w drugim roku.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ruconest w perspektywie NFZ spowoduje w scenariuszu prawdopodobnym

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że

Analizując bieżącą sytuację refundacyjną nie odnaleziono wiarygodnych przesłanek uprawniających do przyjmowania takiego scenariusza.

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 Firazyryr.

Ograniczenia

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w analizie ekonomicznej, jako wskazanie przyjęto leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchomych u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, czyli wskazania zgodne z obecnie refundowanymi wskazaniami produktów Berinert i Firazyryr.

Wnioskodawca przyjął założenie, iż konieczność zastosowania leczenia ratunkowego Berinert wśród chorych nieskutecznie leczonych produktem Firazyryr wymaga konsultacji z lekarzem, gdyż pacjent nie ma zapasów wcześniej niestosowanego leku. Dodatkowo w opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci, u których konieczne jest leczenie ratunkowe wymagają hospitalizacji. Takie założenia nie znajdują uzasadnienia wobec wyników badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. Pacjenci realizują wspólną receptę przepisywaną w ramach POZ lub AOS na obydwie technologie jednocześnie, a hospitalizacje pacjentów z powodu napadu HAE, podczas których stosowano obie analizowane technologie stanowiły niewielki odsetek przypadków.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

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: substytuty inhibitora C1 składowej dopełniacza (Berinert, Cinryze) (dożylnie), podanie rekombinowanych C1 INH (Ruconest) (dożylnie) lub, rekomendowane ze względu na łatwość stosowania, zablokowanie receptora B2 stosując antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr) (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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (AWMSG 2021, HAS 2021, SMC 2018) i jedną negatywną (NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów wykazaną w badaniach wiążących się z ograniczeniami metodologicznymi, lecz zarazem zwraca uwagę na ograniczone dowody naukowe oraz konieczność stosowania ekwiwalentu instrumentu dzielenia ryzyka. Rekomendacja negatywna oparta się o skróconą ocenę technologii, na podstawie której odradza się wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej przy wnioskowanej cenie leku.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 lipca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1196.2021.7.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ruconest, conestatum alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 100 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, kod GTIN: 08718309680077, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie oceny leku Ruconest (conestatum alfa) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie oceny leku Ruconest (conestatum alfa) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
2. Raport nr OT.4230.15.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna” z 14 września 2021 r.