



**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 esteraazy C1**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, sierpień 2021

Odpowiedzi na uwagi do analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją 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, w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4230.15.2021.MKS.13).

#### **UWAGI:**

I. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie Agencji: W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego wnioskodawca wskazał, że zakres wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Firazyr to leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. dokonano rozszerzenie aktualnego wskazania (dorośli) o populację dzieci od 2 roku życia, w związku z czym stanowi pełny komparator dla wnioskowanej populacji.

W ramach zestawienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 wnioskodawca ograniczył się wyłącznie do populacji pacjentów dorosłych, zgodnie z wnioskiem i wskazaniem wytyczne powinny obejmować również postępowanie w przypadku pacjenta pediatrycznego. Uwzględnione powinny być następujące dokumenty:

- Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux) [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. Presse Med. 2015 May;44(5):526-32. French. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.005. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935791.
- Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. Pediatrics. 2016 Nov;138(5):e20160575. <https://pediatrics.aappublications.org/> PMID: 27940765.
- Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.

Allergy. 2017 Feb;72(2):300-313. doi: 10.1111/all.13001. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27503784; PMCID: PMC5248622.

- Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. 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. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064578; PMCID: PMC7253377.

W ramach Analizy Wpływu na Budżet nie uwzględniono aktualnych uchwał, sprawozdań i komunikatów:

- Komunikat DGL z 29-04-2021, informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-luty 2021 r.;
- Raport refundacyjny z 27-07-2021, informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-luty 2021 r. (publikacja po dacie złożenia wniosku – 13 lipca 2021 r.);
- Uchwała Nr 13/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2019 r.;
- Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.;
- Uchwała Nr 36/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.;
- Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.;
- Uchwała Nr 6/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2020 r.;
- Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.;
- Uchwała Nr 14/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r.;

- Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.;
- Uchwała Nr 13/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2021 r.

Odpowiedź:

Zgodnie z § 2 Rozporządzenia, mówiącym, że informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku w analizach jako jeden z komparatorów dla produktu leczniczego Ruconest®, wskazano produkt leczniczy Firazyr®, który w momencie złożenia wniosku (maj 2021) był refundowany jedynie w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Rozszerzenie refundowanego wskazania dla produktu Firazyr® o populację pediatryczną (od 2 roku życia) nastąpiło dopiero 1 lipca 2021 roku. Jednak, zgodnie z sugestią AOTMiT, w uzupełnionej wersji APD oraz AK informację tę zawarto we fragmentach dokumentów, odnoszących się do sposobu finansowania produktu leczniczego Firazyr®.

Zgodnie z uwagą Agencji w uzupełnionej wersji Analizy Problemu Decyzyjnego uwzględniono wskazane przez AOTMiT wytyczne praktyki klinicznej.

Jednocześnie należy podkreślić, iż w opisach wytycznych ujętych w wersji APD wyjściowo przedłożonej Agencji została też uwzględniona populacja pediatryczna (np. referencja [76], [108] i [106]). Stąd, populacja ta nie została całkowicie pominięta w poprzedniej wersji Analizy Problemu Decyzyjnego. Warto także zwrócić uwagę, że w podsumowaniu wytycznych praktyki klinicznej w wyjściowej wersji APD umieszczono informację, że zalecane metody leczenia dzieci są analogiczne jak w przypadku osób dorosłych. Podobieństwo metod terapeutycznych rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych potwierdzają także informacje zawarte we wskazanych przez AOTMiT publikacjach – sposoby leczenia ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego i wymieniane grupy zalecanych substancji są analogiczne.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono roczne informacje na temat zużycia analizowanych leków. Oznacza to że wykorzystywano tylko dane z uchwał Rady NFZ za IV kwartał danego roku. Źródło to raportuje zużycie leków ambulatoryjnych do końca danego roku kalendarzowego. Tym samym dane z uchwał Rady NFZ za I, II i III kwartał (raportujące zużycie leków w danym roku do końca odpowiednio I, II i III kwartału tego roku) nie zostały uwzględnione przy ocenie liczebności populacji docelowej. Co więcej dane z 2020 roku nie były dostępne w momencie zakończenia analiz.

Uzasadnieniem wykorzystania danych rocznych w analizowanym problemie decyzyjnym (w miejsce np. danych kwartalnych lub półrocznych) była chęć spełnienia minimalnych wymagań stawianych BIA (wymagane przedstawienie rocznej liczebności populacji) oraz fakt, iż pacjenci z analizowanej populacji mogą w znacznym stopniu zaopatrzyć się w analizowane leki nawet przy braku ataku HAE (pacjent musi mieć szybki dostęp do leku w momencie wystąpienia ataku). W takim przypadku dane z kwartału w którym pacjent zakupił lek i magazynował go we własnym zakresie przez kilka miesięcy mogłyby zaburzyć obserwowane zależności liczby zrefundowanych opakowań w czasie. Uwzględnienie rocznego interwału w BIA istotnie zmniejsza wpływ tego aspektu.

II. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, musi zawierać wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4. W trakcie przeprowadzania przeglądu weryfikacyjnego zidentyfikowano publikację spełniającą kryteria, która nie została odnaleziona przez wnioskodawcę:

- Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion*. 2012 Jan;52(1):100-7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03240.x. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21756262.

Należy zwrócić uwagę na nieprawdziwość informacji zamieszczonych przez wnioskodawcę w Analizie Problemu Decyzyjnego. Wnioskodawca w kilku miejscach wskazuje, że począwszy od 1.09.2020 postać proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań została wycofana z rynku przez producenta. Analizując treść obwieszczeń MZ ustalono, że Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j. EAN 5909990796090 był refundowany od 1 marca 2013 r. kiedy wydano pierwszą decyzję, następnie od 1 marca 2015 r. oraz od 1 marca 2017 r. obowiązywały kolejne decyzje refundacyjne na pierwotny EAN. Zgodnie z danymi URPL wspomniana prezentacja produktu leczniczego została wycofana z rynku na przełomie października/listopada 2019 r. w związku z czym Ruconest od 1 listopada 2019 r. był refundowany pod EAN 08718309680008. Zastanawiający jest fakt, że decyzja refundacyjna została wydana na okres 10 miesięcy, przez co refundacja zakończyła się wraz z końcem września 2020 r. przy jednoczesnym utrzymaniu produktu w obrocie. Mając na uwadze ustalenia analityków Agencji należy jasno wskazać, że z dniem 1 września 2020 r. nie doszło do wycofania postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

#### Odpowiedź:

W uzupełnionej wersji Analizy klinicznej dla produktu leczniczego Ruconest® uwzględniono wymienione przez Agencję badanie Kreuz i wsp. 2012. Badanie to nie zostało uwzględnione w pierwotnej wersji Analizy klinicznej, z uwagi na częściową niezgodność dawkowania produktu leczniczego Berinert® – rekomendowanym dawkowaniem u dzieci i dorosłych, w przypadku leczenia ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego jest 20 j/kg masy ciała; podczas gdy w badaniu Kreuz i wsp. 2012 stosowano dawkę

500 j. lub 1000 j., w zależności od masy ciała. Niemniej jednak, pomimo tych ograniczeń, na wniosek Agencji, w zaktualizowanej wersji Analizy Klinicznej (AK) uwzględniono opis badania Kreuz i wsp. 2012 (Streszczenie, rozdział 4.2, rozdział 6, rozdział 14.4, rozdział 14.7 oraz Ograniczenia i Dyskusja).

Dodatkowo, w ramach Analizy klinicznej z dnia 13.08.2021 roku przeprowadzono:

a) aktualizację przeszukania w 3 głównych bazach danych (PubMed, EMBASE, Cochrane) dla interwencji wnioskowanej i komparatorów; w wyniku przeszukania zidentyfikowano następujące referencje:

- publikację pełnotekstową do badania dotychczas opisanego w manuskrypcie dostarczonym przez Zamawiającego (o tym samym tytule): Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry. [In Process] World Allergy Organization Journal, 2021 14:4 Article Number 100535. oraz abstrakt do tego badania: Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V i wsp. Treatment of hereditary angioedema attacks: A European registry of recombinant human C1 esterase inhibitor. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020 75:SUPPL 109 (84-85) – w zaktualizowanej wersji AK ref [39] i [40];
- 3 badania obserwacyjne dla ikatybantu:
  - Hide M, Fukunaga A, Maehara J i wsp. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study. Allergol Int. 2020;69(2):268-273. – w zaktualizowanej wersji AK ref [104];
  - Honda D, Ohsawa I, Mano S i wsp. Icatibant promotes patients' behavior modification associated with emergency room visits during an acute attack of hereditary angioedema. [In Process] Intractable and Rare Diseases Research 2021 10:2 (142-145). – w zaktualizowanej wersji AK ref [105];
  - Bygum A, Caballero T, Grumach AS i wsp. Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: Patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey. Clinical and Translational Allergy 2019 9:1 Article Number 37. – w zaktualizowanej wersji AK ref [106];
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic Risk of C1 Esterase Inhibitors: A Systematic Review on Current Evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(7):779-786. - w zaktualizowanej wersji AK ref [125].

Dane z powyższych badań pierwotnych uwzględniono w Streszczeniu, rozdziale 4.2, rozdziale 6, rozdziale 14.4, rozdziale 14.7 oraz w Ograniczeniach i Dyskusji. Z kolei dane ze zidentyfikowanego przeglądu systematycznego zamieszczono w rozdziale 4.2, 8 i 14.8, oraz w Streszczeniu, Ograniczeniach i w Dyskusji.

b) aktualizację listy leków refundowanych oraz cytacji odnoszących się do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.

W uzupełnionej wersji Analizy Problemu Decyzyjnego doprecyzowano informację dotyczącą wycofania produktu leczniczego Ruconest® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W obecnej wersji APD podano informację o zakończeniu refundacji wspomnianej postaci produktu leczniczego z dniem 1 września 2020.