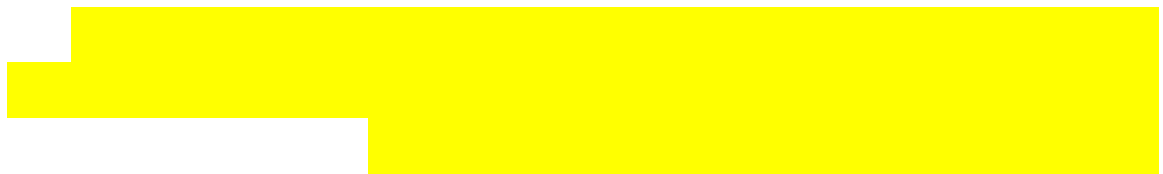




Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leków Berinert 2000 i Berinert 3000
(ludzki inhibitor C1-esterazy)
we wskazaniu:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.69.2023

Data ukończenia: 16 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
C1-INH	ludzki inhibitor C1-esterazy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CREAK	Reference Center for Angioedema
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBCOG	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESG	European Society of Gynecology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAE-1	wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 1
HAE-2	wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 2
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LANA	lanadelumab
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)

MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. matching adjusted indirect comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SC	podanie podskórnice
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization
WATOG	World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie.....	8
2.2. Kompletność dokumentacji.....	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe.....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45

4.3.	Komentarz Agencji.....	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji.....	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji.....	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	82
13.	Źródła	84
14.	Załączniki	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.11.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.421.2022.22.KKL
PLR.4500.420.2022.22.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017,
 - Berinert 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048,
- Wnioskowane wskazanie:

[Redacted]

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- [Redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Berinert 2000, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml – [Redacted]
 - Berinert 3000, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml – [Redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg, Niemcy

Wnioskodawca

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg, Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 29.11.2022 r., znak PLR.4500.421.2022.22.KKL oraz PLR.4500.420.2022.22.KKL (data wpływu do AOTMiT 29.11.2022 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. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017,
- Berinert 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.01.2023 r., znak OT.4231.69.2023.AKP.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.02.2023 r. pismem znak PLR.4500.420.2022.28.MSK z dnia 16.02.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0. EconMed Europe Sp. z o.o., Grudzień 2021. Aktualizacja: Luty 2023.
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0. EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Berinert z dnia 16.02.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.420.2022.28.MSK

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Berinert

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	<ul style="list-style-type: none"> Berinert 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048 Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017
Kod ATC	B06AC01 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne czynniki hematologiczne, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, C1-inhibitor, pochodna osocza
Substancja czynna	ludzki inhibitor C1-esterazy (pochodzący z ludzkiego osocza)
Droga podania	podskórna (s.c.)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.</p> <p>Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kalikreiny.</p> <p>Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 – esterazy.
Dawkowanie	<p>Berinert jest przeznaczony do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych. Pacjent lub jego opiekun powinni być przeszkoleni jak należy podawać Berinert.</p> <p><u>Zalecana dawka:</u> Berinert s.c. 60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni)</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Dawkowanie u młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych.</p>

* Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych Berinert 2000 i Berinert 3000 podawanych podskórnie, dopuszczone do obrotu są produkty do podania dożylnego: Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m., 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909990713639 oraz Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z wodą do wstrzykiwań po 3 ml, kod GTIN: 05909991213053. Produkty te są refundowane w innych wskazaniach niż wnioskowane, tj.:

¹

Źródło: ChPL Berinert 2000 i Berinert 3000

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Berinert

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Berinert 2000 j.m. – 13.03.2018 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 13.02.2020 r.) – URPL Berinert 3000 j.m. – 13.03.2018 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 13.02.2020 r.) – URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Berinert do wstrzykiwań podskórnych jest wskazany do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Berinert 2000 i Berinert 3000

Produkt leczniczy Berinert jest zarejestrowany w USA pod nazwą Haegarda (2000 j.m/3000 j.m) i wskazany do rutynowej profilaktyki zapobiegającej dziedzicznemu obrzękowi naczynioruchowemu (HAE) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych².

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Berinert 3000 nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Produkt leczniczy Berinert 2000 był przedmiotem oceny Agencji w ramach importu docelowego we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 – esterazy – zlecenie 10/2023³ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2023 z 6.03.2023 r.) wskazując, że Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek, a aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży. Do momentu zakończenia prac nad raportem nie opublikowano treści rekomendacji Prezesa Agencji.

Przedmiotem oceny Agencji w 2014 r. był również produkt leczniczy Berinert 500 w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniach:

– zlecenie 338/2013⁴ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2014 z 27 stycznia 2014 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 18/2014 z 27 stycznia 2014 r.), wskazując, iż dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach.

Szczegóły dotyczące oceny wskazanego wyżej wniosku o objęcie refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

² <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/haegarda>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/7993-zlecenie-10-2023>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2017>

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Berinert

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2023 z dnia 6.03.2023 r.⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek. Aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży. Podsumowując, z związku z niezaspokojoną potrzebą medyczną w małej grupie chorych oraz potwierdzonej skuteczności Rada rekomenduje wydawanie zgód na finansowanie wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2023</p>	<p>Do momentu zakończenia prac nad raportem nie opublikowano treści rekomendacji Prezesa Agencji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27.01.2014 r.⁶</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Berinert 500 (inhibitor C1-esterazy) we wskazaniach:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Mechanizm działania produktu leczniczego Berinert 500 [redacted] polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>[redacted]</p> <p>Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewielką liczbę pacjentów [redacted], wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27.01.2014 r.⁸</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert 500, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml, we wskazaniach:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym [redacted]. Także opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe zalecają stosowanie substytucji inhibitora C1-esterazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków związanych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej konieczności zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na wysoki koszt leku.</p>

W 2020 r. we wskazaniu „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” był oceniany także inny produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab) – zlecenie 24/2020 w BIP AOTMiT⁹. Wydano wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 34/2020 z 8 czerwca 2020 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 34/2020 z 15 czerwca 2020 r.), wskazując na ograniczone przełożenie wyników badania klinicznego dla leku Takhzyro na

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/010/SRP/U_10_52_6032023_s_24_Berinert_2000_import_docelowy.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/SRP/U_4_53_140127_stanowisko_24_Berinert.pdf

⁷ [redacted]

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/REK/RP_18_2014_Berinert.pdf

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>

rzeczywistą sytuację kliniczną oraz znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zasadność finansowania Takhzyro w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) została również zaopiniowana negatywnie – zlecenie 128/2020 w BIP AOTMiT¹⁰ (opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z 22 czerwca 2020 r. i opinia Prezesa Agencji nr 75/2020 z 1 lipca 2020 r.). Ponadto Takhzyro w 2021 r. podlegało ocenie w ramach Funduszu Medycznego¹¹.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

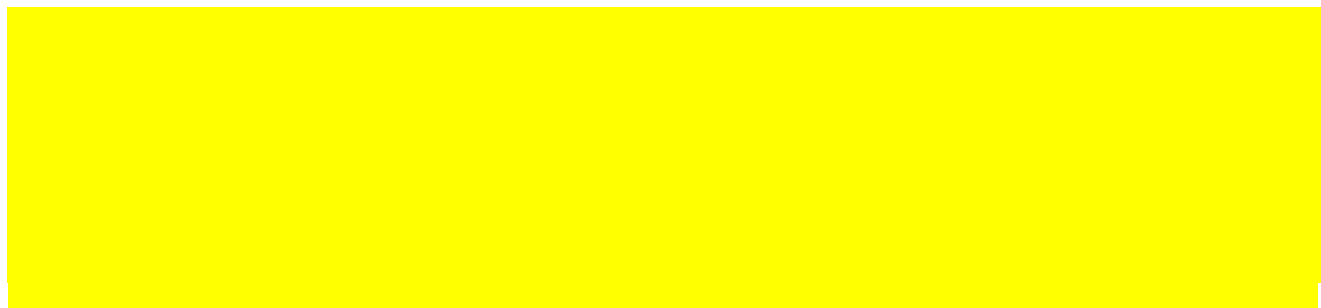
Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Berinert 2000 – [redacted] • Berinert 3000 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkty lecznicze Berinert 2000 i Berinert 3000 do wstrzykiwań podskórnych są wskazane do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy.



¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6784-128-2020-zlc>

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0800.pdf

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Poziom odpłatności

wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. W aktualnie istniejącej grupie limitowej 241.1: Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy, refundowane są produkty lecznicze Berinert 500 i Berinert 1500¹². Zakres ich wskazań różni się od wnioskowanego wskazania i obejmuje: przerywanie 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). Berinert 500 i Berinert 1500 finansowane są w ramach refundacji aptecznej – odpłatność ryczałt.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10:

D84.1 – Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH)

Definicja

Obrzęk naczynioruchowy (AE) – to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, spowodowany rozluźnieniem połączeń komórkowych w naczyniach przez wazoaktywne mediatory, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, samoograniczający się, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca (...)

- HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – typu 1 związany z osoczowym niedoborem C1-INH (80-85% chorych)
- HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3 APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, co wynikać może z opieszałości w podaniu leku przez pacjenta, jak również w wyniku niedoinformowania personelu medycznego o tej chorobie. Wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia.

Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

Źródło: Podręcznik Pediatrii MP - Olejniczak 2021

¹² Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1 fiol.z proszkiem + 1 fiol.z wodą do wstrzykiwań po 3 ml, kod GTIN: 05909991213053 oraz Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m., 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909990713639

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie D84.1 Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 496, w tym 350 (ok. 71%) to pacjenci w wieku ≥ 12 lat.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem D84.1

Populacja	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów ze wskazaniem D84.1 jako głównym lub współwystępującym	417	484	459	602	496
Liczba pacjentów ≥ 12 lat ze wskazaniem D84.1 jako głównym lub współwystępującym	306	328	277	383	350

Z danych przekazanych przez NFZ pismem znak 2023.52074.PD z dn. 09.02.2023 r. wynika również, że programem lekowym B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku objętych zostało 16 pacjentów. Aktualnie w ramach tego programu lekowego refundowana jest terapia lanadelumabem (produkt leczniczy Takhzyro). Łączna wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych dla tego PL w ww. okresie wyniosła [REDACTED].

Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

W opiniach ekspertów panuje duża zgodność odnośnie do szacunkowych danych. Szacowana liczba pacjentów w Polsce z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II w wieku ≥ 12 lat wynosi według ekspertów od 350 do 430 chorych, a liczba nowych zachorowań na HAE szacowana jest na kilkanaście przypadków rocznie. Pani Profesor Ewa Czarnobiliska zwróciła uwagę, iż prawdopodobnie duża część chorych (ok. 300 osób z ogólnej populacji HAE) pozostaje niezdiagnozowanych: „co wynika z nadal występującego wieloletniego opóźnienia prawidłowego rozpoznania u części pacjentów”.

Wg ekspertów szacowana liczba pacjentów z HAE spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy w ramach wnioskowanego PL będzie wynosić 15-50 osób, natomiast liczba leczonych pacjentów wnioskowaną technologią w PL wynosić będzie rocznie od 2 do 6 rocznie. Wg prof. K. Jahnz-Różyk wnioskowaną technologią, w przypadku objęcia jej refundacją, [REDACTED].

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Ekspert		
	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. chorób ultrazadkich
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II (≥ 12 lat) w Polsce	Okolo 400 – 430	Okolo 400	Okolo 350
Liczba nowych zachorowań na HAE w ciągu roku w Polsce	Okolo 10	10-15	<20
Szacowana liczba pacjentów z HAE spełniających kryteria kwalifikacji do PL [REDACTED] do leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy	Okolo 40	Ok. 50	Ok. 15

Parametr		Ekspert		
		Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. chorób ultrazadkich
Szacowana liczba pacjentów z HAE spełniających kryteria kwalifikacji do PL [redacted] do leczenia lanadelumabem		Okolo 50	Ok. 15	Ok. 50-60
Szacowana liczba pacjentów z HAE leczonych ludzkim inhibitorem C1-esterazy w przypadku objęcia jej refundacją	Ogółem	-	I rok – 6, II rok – 6, III rok – 6	I rok – 2-3, II rok – 4-5, III rok – 5-6
	[redacted]	-	Leczone będą prawie wyłącznie kobiety w ciąży i karmiące	I rok – 2-3, II rok – 3-4, III rok – 3-4
	[redacted]	-	0-1	I rok – 1-2, II rok – 2-3, III rok – 2-4
Szacowana liczba pacjentów z HAE leczonych lanadelumabem w przypadku objęcia refundacją C1-INH		-	Ok. 50	Okolo 45-60
Źródło		Szacunki własne	Szacunki własne	Dane szacunkowe Zespołu Koordynacyjnego

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), <https://pta.med.pl/>
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), <https://www.eaaci.org/>
- World Allergy Organization (WAO), <https://www.worldallergy.org/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figog.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 20.02.2023 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, w związku z tym, że produkty lecznicze Berinert 2000 i Berinert 3000 zostały zarejestrowane przez URPL w 2018 r.

Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej: polskie zalecenia PTD/PTA 2020 oraz PTA 2018, ogólnoeuropejskie ESID/ERN RITA 2020, ogólnoświatowe WAO/EAACI 2021 oraz Konsensus Ekspertów Greve 2022 (przywołujący zalecenia WAO/EAACI 2021), a także niemieckie wytyczne AWMF 2019.

Osoczo pochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) wskazywany jest jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych (HAE) przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA

2018, AWMF 2019). Lek ten zalecany jest zarówno w populacji ogólnej pacjentów z HAE, jak i w populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat (lek aktualnie niedostępny w Polsce)¹³, jednakże nie rekomendują ich stosowania u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestacyjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania leków w tej populacji. Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, z tym, że są one bezwzględnie przeciwwskazane w czasie ciąży.

Wytyczne międzynarodowe WAO/EAACI 2021 nie rekomendują leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy, w długoterminowej profilaktyce HAE. Starsze wytyczne, polskie PTA 2018, dopuszczają stosowanie kwasu traneksamowego, zaznaczając przy tym, że w praktyce klinicznej, pomimo kategorii B, był on stosowany u kobiet w ciąży z HAE-C1-INH po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka. Nowsze polskie wytyczne – PTD/PTA 2020 zaznaczają, że kwasu traneksamowy podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków, jednak nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości jego stosowania u kobiet w ciąży. Wytyczne niemieckie AWMF 2019 jako jedno z przeciwwskazań do jego stosowania wskazują ciążę.

Według wytycznych ESID/ERN RITA 2020 kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Świeżo mrożone osocze wymieniane jest przez wytyczne PTA 2018 jako terapia możliwa do zastosowania u kobiet w ciąży w przypadku braku dostępu do pdC1-INH w celu przerywania napadów HAE oraz w profilaktyce krótkoterminowej, jednakże nie odnoszą się do jego stosowania w profilaktyce długoterminowej. W pozostałych wytycznych świeżo mrożone osocze wymieniane jest jedynie jako opcja leczenia ostrych ataków, ale tylko w przypadku braku innych możliwości. Osocze nie jest wymieniane w kontekście profilaktyki długoterminowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD/PTA 2020 (Polska)</p>	<p><u>Obrzęk naczynioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)</u></p> <p>Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH)</p> <p>Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego.</p> <p>W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie. Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1-INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. (...)</p> <p>Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci. Kwas traneksamowy stosuje się doustnie, najczęściej w dawce 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych. Tolerancja leku jest zazwyczaj dobra. Należy unikać stosowania tego preparatu u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>PTA 2018 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p><u>Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.</u></p> <p><u>Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych</u></p> <p>Długoterminowe leczenie zapobiegające napadom:</p> <p>Długoterminowe leczenie zapobiegające polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości napadów obrzęku u chorych z HAE-C1-INH. (...)</p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest obecnie osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH). Postępowaniem drugiego wyboru jest zastosowanie androgenów. Leki antyfibrynolityczne zapobiegają obrzękom u niektórych pacjentów, jednak dane potwierdzające ich skuteczność są bardzo ograniczone. (...)</p>

¹³ Berotralstat jest substancją czynną występującą pod nazwą handlową Orladeyo, została zarejestrowana przez EMA (30.04.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo> oraz FDA (3.12.2020 r.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-orladeyo>, w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

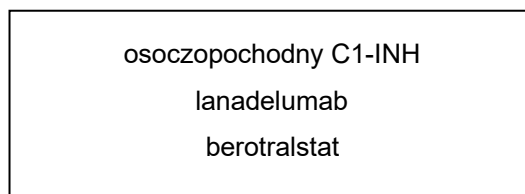
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Stosowany jako leczenie zapobiegawcze pdC1-INH podawany jest dożylnie co 3 lub 4 dni. Lek jest dopuszczony do samodzielnego podawania i zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej, nie jest jednak refundowany w Polsce. Kobiety w wieku rozrodczym planujące zajść w ciążę oraz kobiety ciężarne są grupą chorych z HAE-C1-INH, które w pierwszej kolejności powinny uzyskać dostęp do tej terapii. Wyniki ostatnich badań wykazały, że również pdC1-INH podawany podskórnie 2 razy w tygodniu jest skuteczny w zapobieganiu napadom HAE. Taka droga podania jest znacznie wygodniejsza od dożylniej, a przy tym zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka w osoczu. Dotychczas podskórny preparat pdC1-INH został dopuszczony do stosowania jedynie w USA. Incydenty zatorowo-zakrzepowe podczas leczenia pdC1-INH są rzadkie i dotyczą zwykle pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak założone wkłucia centralne. (...)</i></p> <p><i>Pochodne androgenowe, stanazolol, oksandrolon, oksymetolon oraz jedyny stosowany obecnie w Polsce danazol są skuteczne w zapobieganiu napadom HAE- -C1-INH u większości chorych. Stosowanie tych leków z jednej strony ułatwia doustną drogę podania, z drugiej natomiast ograniczają liczne działania niepożądane związane z ich oddziaływaniem androgennym i anabolicznym (...) Pochodne androgenowe nie są stosowane u dzieci oraz w ciąży i podczas laktacji.</i></p> <p><i>Antyfibrynolityki (w warunkach polskich – kwas traneksamowy) są podawane, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, czyli w praktyce najczęściej u dzieci. Zwykle stosowane dawki kwasu traneksamowego wynoszą 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych i nie przekraczają 6 g dziennie. Lek podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych.</i></p> <p><i>Działania niepożądane, zwykle miernie nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość i podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. W związku z tym unika się stosowania leku u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie.</i></p> <p><i>Odrębności w postępowaniu u kobiet HAE-C1-NH – Ciąża:</i></p> <p><i>(...) Lekiem z wyboru w ciąży jest pdC1-INH stosowany jako preparat do przerywania napadów oraz profilaktyka krótkoterminowa przed amniopunkcją, biopsją kosmówki, aborcją chirurgiczną. W przypadku braku dostępu do pdC1-INH alternatywę stanowi świeżo mrożone osocze (FFP).</i></p> <p><i>Kwas traneksamowy przechodzi przez łożysko, jednak nie wykazuje teratogenności. W praktyce klinicznej, pomimo kategorii B, był on stosowany u kobiet w ciąży z HAE-C1-INH po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</i></p>
<p>WAO/EAACI 2021 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym</u></p> <p>Długoterminowa profilaktyka HAE:</p> <p>Jako terapia pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 87%, poziom dowodów naukowych: A) - lanadelumab (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: A) - berotralstat (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 81%, poziom dowodów naukowych: A) <p>Lanadelumab i berotralstat nie są rekomendowane u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestrycyjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania w tej populacji.</p> <p>Jako terapia drugiego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - androgeny (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: C); androgeny są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży. <p>Leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE.</p> <p>U kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D). <p>Siła rekomendacji: silna („rekomendujemy”) - silne przekonanie o słuszności danego postępowania; słaba („sugerujemy”) - słabe przekonanie o słuszności danego postępowania;</p> <p>Poziom dowodów: A - badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wysokiej jakości; B - badanie RCT o niższej jakości (np. niska liczebność próby, pojedyncze zaślepienie); C - badanie porównawcze o ograniczonej wiarygodności (nierandomizowane, mała liczebność próby, niezaslepienie) lub badanie retrospektywne; D - opinia ekspertów</p>
<p>Konsensus Ekspertów Greve 2022 (Świat)</p>	<p><u>Konsensus dotyczący postępowania profilaktycznego we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym</u></p> <p>W wytycznych przywołano zalecenia międzynarodowe WAO/EAACI 2021.</p>
<p>ESID/ERN RITA 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w rzadkich pierwotnych niedoborach odporności, chorobach autozapalnych i autoimmunologicznych</u></p> <p>Zaburzenia układu dopełniacza:</p> <p>W czasie ciąży niedobór układu dopełniacza może zwiększać ryzyko stanu przedrzucawkowego.</p> <p>Spośród poszczególnych zaburzeń terapia zastępcza jest rutynową praktyką kliniczną jedynie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p>Inhibitory układu dopełniacza:</p> <p>W leczeniu HAE nastąpiła poprawa dzięki rozwojowi terapii zastępczej C1-INH jak również innych strategii terapeutycznych pozwalających przezwyciężyć skutki niedoboru C1-INH. Podskórna forma C1-INH (Haegarda)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stosowana jest w rutynowej profilaktyce u młodzieży i pacjentów dorosłych. Lanadelumab (Takhzyro) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw kal kreinie stosowanym w profilaktyce HAE. Kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HAE znajdują się w ostatnich wytycznych WAO/EAACI.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>AWMF 2019 (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1</u></p> <p>Długoterminowa profilaktyka HAE</p> <p>C1-INH powinien być stosowany nie tylko w przypadku leczenia ostrych ataków HAE, ale także w długoterminowej profilaktyce.</p> <p>Androgeny są stosowane w profilaktyce HAE od wielu lat i cechują się wysoką skutecznością, natomiast przed podjęciem decyzji o ich zastosowaniu należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń niepożądanych i dostęp do alternatywnych metod leczenia zarejestrowanych w HAE. Jednym z przeciwwskazań do stosowania androgenów jest ciąża.</p> <p>Kwas traneksamowy jest wyraźnie mniej skuteczny niż androgeny, natomiast ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych jest często używany u dzieci. Jednym z przeciwwskazań do stosowania kwasu traneksamowego jest ciąża.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>

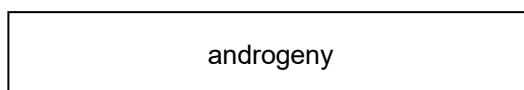
AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (German Association of Scientific Medical Societies); C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ERN RITA – European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases; ESID – European Society for Immunodeficiencies; FFP – świeżo mrożone osocze; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; WAO – World Allergy Organization

DŁUGOTERMINOWA PROFILAKTYKA HAE

Profilaktyka I rzutu



Profilaktyka II rzutu



Leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy) nie się rekomendowane.

Skróty: C1-INH - ludzki inhibitor C1-esterazy



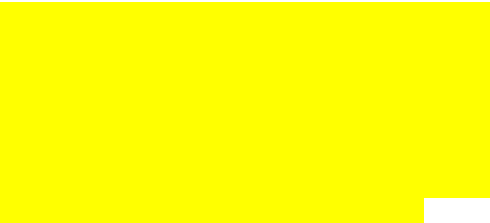


Rysunek 1. Algorytm postępowania w profilaktyce długoterminowej HAE (wg WAO/EAACI 2021)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

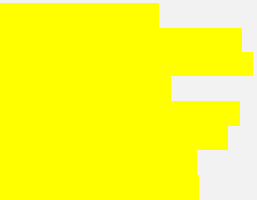



Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 3 odpowiedzi dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej.

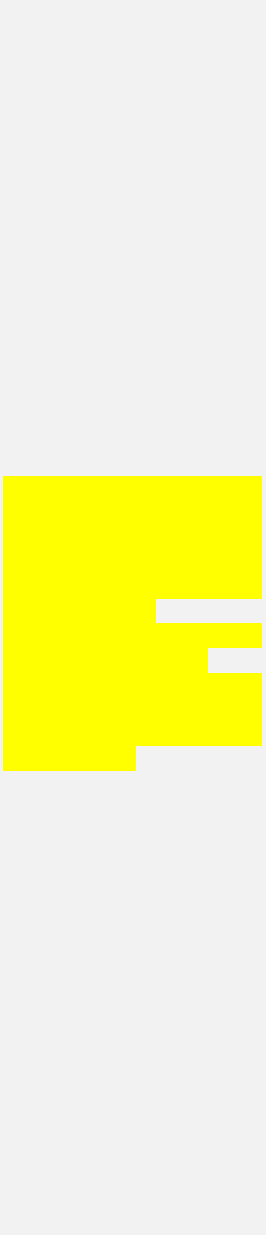

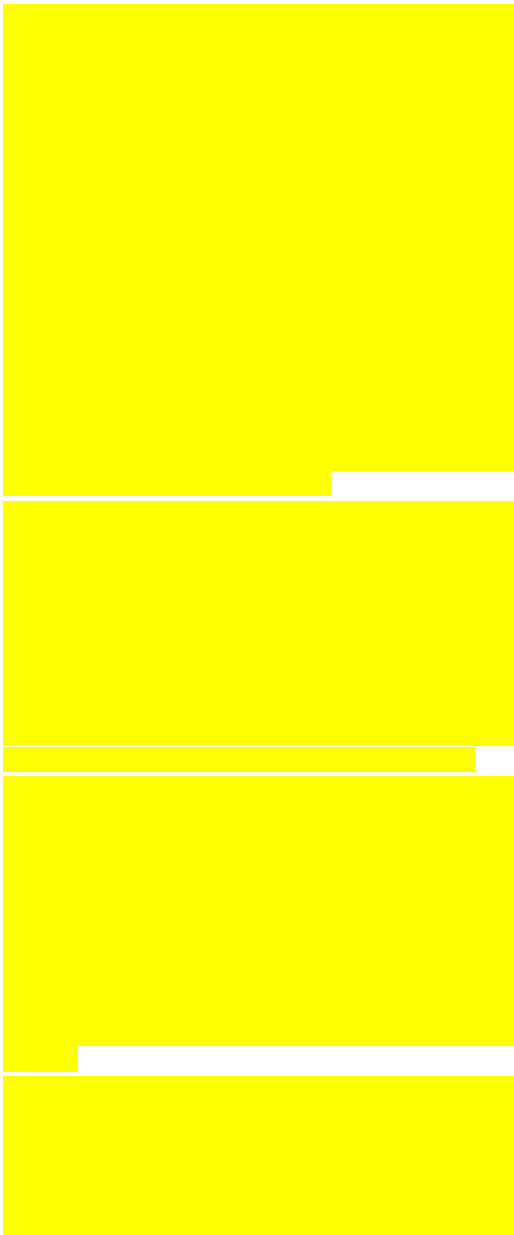

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.</p>	<p>- lanadelumab – technologia najskuteczniejsza, aktualnie jedyne rekomendowane i dostępne w Polsce postępowanie (w ramach programu lekowego), aktualnie ok. 30% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii ok. 25%</p> <p>- danazol – nierefundowany, nierekomendowany ze względu na niską skuteczność i liczne działania niepożądane, bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży i u dzieci, aktualnie ok 1-2% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii około 1-2%</p> <p>- kwas traneksamowy – technologia najtańsza, nierefundowany, nierekomendowany ze względu na niską skuteczność, aktualnie ok. 10% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii około 10%</p>	<p>- lanadelumab – 20 pacjentów leczonych w programie lekowym 122 (dane NFZ 1.02.2023)</p>	<p>- lanadelumab (Takhzyro) 20 pacjentów stosujących w ramach programu lekowego (Dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich)</p> <p>- Berinert w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 10 stosujących pacjentów</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?</p>	<p>Lanadelumab, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji, ponadto część pacjentów stosujących lanadelumab może nie odpowiadać na leczenie lub wykazuje cechy nietolerancji lanadelumabu. Lekiem rekomendowanym w tych grupach jest osoczowy C1-INH stosowany podskórnio.</p> <p>Danazol i kwas traneksamowy, stosowane w HAE poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie wykazują znacznej skuteczności w profilaktyce napadów, ponadto Danazol wywołuje liczne zaburzenia hormonalne, metaboliczne i ze strony układu sercowo-naczyniowego, z tego powodu jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży, u karmiących i dzieci.</p>	<p>Obserwuje się wysoką skuteczność leczenia lanadelumabem w programie lekowym u pierwszych dwudziestu pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego.</p>	<p>Doskonała skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki HAE preparatem Lanadelumab (Takhzyro). Brak jakichkolwiek problemów.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>- dostępność C1-inhibitora esterazy do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych po uprzednim przeszkoleniu pacjenta lub jego opiekuna nie tylko w Programie Lekowym, ale również w ramach refundacji, podobnie jak leki doraźne stosowane w napadach HAE</p> <p>- dostępność w Polsce leku doustnego stosowanego w profilaktyce HAE (berotralstat)¹⁴</p> <p>- zwiększenie możliwości diagnostycznych HAE poprzez szkolenia dla pracowników SOR i pomocy doraźnej na temat objawów choroby oraz zwiększenie dostępności badań laboratoryjnych i genetycznych w kierunku HAE poprzez adekwatne finansowanie tych procedur w ośrodkach referencyjnych zajmujących się leczeniem Pacjentów z HAE dofinansowanie</p>		
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Berinert 2000/3000 w omawianym wskazaniu?	Nie występują	Nie widzę	Możliwość podawania leku przez chorych „symulujących” częstsze i cięższe napady HAE, aniżeli ma to miejsce w rzeczywistości, aby uzyskać podawania leku w ramach profilaktyki HAE.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?			

¹⁴ Berotralstat jest substancją czynną występującą pod nazwą handlową Orladeyo, została zarejestrowana przez EMA (30.04.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo> oraz FDA (3.12.2020 r.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-orladeyo>, w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<p><i>-Pacjenci nieakceptujący formy podania leku - stosunkowo dużej objętości preparatu stosowanej drogą podskórną, systematycznie i relatywnie często, bo 2 razy w tygodniu przez wiele miesięcy</i></p> <p><i>-Dzieci poniżej 12. roku życia</i></p> <p><i>-Pacjenci z objawami nadwrażliwości na ludzki C1-inhibitor</i></p>	<p><i>Pacjenci z lżejszą postacią HAE, u których leczenie doraźne i profilaktyka okołozabiegowa jest wystarczająca do utrzymania kontroli choroby oraz pacjenci leczeni skutecznie lanadelumabem.</i></p>	<p><i>Chorzy o „cięższym” przebiegu choroby.</i></p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p><i>Ze względu na technologię pozyskiwania preparatów osoczopochodnego C1-inhibitora z osocza wielu dawców teoretycznie nie można wykluczyć zakażenia pacjentów nowymi, nieznanymi wirusami i czynnikami szeregającymi się drogą krwiopochodną przed opracowaniem testów lub metod diagnostycznych pozwalających na ich wykrywanie w materiale ludzkim. Ponadto regularne podawanie C1-inhibitora może spowodować reakcje nadwrażliwości.</i></p>	<p><i>Inhibitor C-1 esterazy jest lekiem osoczopochodnym i w związku z ograniczoną dostępnością do osocza na całym świecie, istnieje też zagrożenie z dostępnością tego leku dla polskich pacjentów. Należy mieć na uwadze wysokie koszty terapii, co przy istniejącej inflacji może być problemem.</i></p>	<p><i>Berinert - ludzki inhibitor C1 – esterazy, jest preparatem osoczopochodnym, a bardzo ograniczona dostępność do ludzkiego osocza może z jednej strony ograniczać dostępność do tego preparatu, a z drugiej strony negatywnie wpływać na jego cenę.</i></p>
			

			
--	--	--	--

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych
		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich
<p>Proszę określić szacunkowy czas leczenia w programie (średnia i zakres):</p> <p>a) lanadelumabam</p> <p>b) ludzkim inhibitorem C1-esterazy</p>	<p><i>HAE jest chorobą przewlekłą, nie rokującą wyleczenia, o podłożu genetycznym, z tego powodu brak aktualnie możliwości leczenia przyczynowego choroby, a profilaktyka napadów powinna obejmować pacjenta z HAE przez całe życie. Brak aktualnie doniesień i obserwacji na temat odległych efektów leczenia profilaktycznego lanadelumabem i ludzkim inhibitorem C1-esterazy.</i></p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>a) Brak możliwości odpowiedzi na tak sformułowane pytanie.</p> <p>b) Brak możliwości odpowiedzi na tak sformułowane pytanie.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. Z 2022 r. poz.132), obecnie w ramach profilaktyki w zapobieganiu napadom u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, finansowany z środków publicznych w Polsce jest jeden produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Tabela 9 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego:

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.122							
Takhzyro roztwór do wstrzykiwań 300 mg	1 fiol.	05060147027884	65 590,56	68 870,09	68 870,09	bezpłatny	0

Ponadto w leczeniu pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosowane są także inne produkty lecznicze finansowane z środków publicznych w Polsce, w ramach grup limitowych:

- 241.0 – Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – konestat alfa (ryczałt)
- 241.1 – Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy (ryczałt)
- 241.2 – Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatybant (ryczałt)

Konestat alfa (Ruconest) oraz ikatybant (Firazyr) stosowane są jednak w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego, zakres wskazań refundacyjnych ludzkiego inhibitora C1- esterazy (Berinert 500 i Berinert 1500) obejmuje przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Jego wskazanie refundacyjne i rejestracyjne nie obejmuje profilaktyki długoterminowej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Takhzyro (lanadelumab)</p> <p>lub</p> <p>Placebo (brak profilaktyki napadów HAE)</p>	<p>Przy wyborze komparatora rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Rozważano następujące technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoczo pochodne inhibitory C1-esterazy; • lanadelumab; • androgeny (danazol, stanozolol); • leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy). <p>(...) Wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie z wyboru w analizowanym wskazaniu zalecają stosowanie osoczo pochodnego C1-INH (Berinert 2000/3000, Cinryze) lub lanadelumabu (Takhzyro). Jako leki drugiego wyboru wskazuje się androgeny (danazol, stanozolol), natomiast leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) jest rekomendowane, gdy inne schematy leczenia profilaktycznego są niedostępne.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych, w długoterminowej profilaktyce napadów HAE w Polsce stosowane są: lanadelumab, danazol oraz kwas traneksamowy.</p> <p>W Polsce obecnie zarejestrowane są następujące preparaty będące osoczo pochodnym inhibitorem C1-esterazy: Berinert 500/1500; Berinert 2000/3000 (wnioskowana interwencja) i Cinryze (aktualnie poza obrotem).</p> <p>Jednym finansowanym ze środków publicznych C1-INH jest lek Berinert 500/1500. Jego wskazanie refundacyjne i rejestracyjne nie obejmuje profilaktyki długoterminowej – jest wskazany i refundowany w leczeniu doraźnym stanów ostrych oraz profilaktyce przedzabiegowej. (...)</p> <p>Produkt leczniczy Cinryze nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w Polsce. (...) Stosowanie leku Cinryze w profilaktyce długoterminowej HAE nie zostało wskazane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Ponadto lek jest obecnie niedostępny dla pacjentów w Polsce.</p> <p>Jako alternatywę dla C1-INH w zapobieganiu napadom HAE wskazuje się przeciwciałem monoklonalne lanadelumab, zarejestrowane w Polsce pod nazwą Takhzyro. Jego wskazanie rejestracyjne obejmuje rutynową profilaktykę nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. (...) Mimo negatywnej opinii AOTMiT, produkt leczniczy Takhzyro znalazł się na liście leków o wysokiej wartości klinicznej (TLK) oraz liście leków refundowanych i jest od 1 września 2021 roku refundowany w ramach programu lekowego. Lanadelumab spełnia zatem formalne kryteria wyboru komparatora, jednakże można uznać, że z uwagi na krótką obecność na liście refundacyjnej, nie jest on jeszcze w powszechnym użyciu.</p> <p>Spośród androgenów oraz leków antyfibrynolitycznych, na terenie Polski do obrotu dopuszczone są preparaty zawierające danazol (Danazol Jelfa, Danazol Polfarmex) oraz kwas traneksamowy (Exacyl, Tranexamic acid Accord, Tranexamic acid Baxter, Tranexamic Acid Tillomed). Preparaty te nie są jednak refundowane w Polsce w zapobieganiu napadom HAE; a wśród wskazań rejestracyjnych tych produktów leczniczych nie wymienia się profilaktyki długoterminowej napadów HAE. (...)</p> <p>Stanozolol (Winstrol) nie posiada rejestracji na terenie Europy, a jego finansowanie w profilaktyce długoterminowej napadów HAE było rozważane w ramach procedury importu docelowego. (...)</p> <p>Podsumowując, adekwatny komparator dla wnioskowanej technologii lekowej stanowi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak profilaktyki napadów HAE (placebo); • leczenie lanadelumabem (Takhzyro). (APD wnioskodawcy rozdz. 5) 	<p>Zdaniem analityków Agencji decyzja wnioskodawcy dotycząca wyboru komparatorów dla wnioskowanej technologii jest uzasadniona. Wyjaśnienie zamieszczono pod tabelą.</p>

Wszystkie aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają osoczo pochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego (HAE). Wytyczne jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat, [redacted]. Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, [redacted]. W części wytycznych w długoterminowej profilaktyce HAE pojawia się także możliwość zastosowania kwasu traneksamowego.

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wskazują na zastosowanie lanadelumabu. Profesor Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii szacuje, że obecnie wg danych NFZ z 1.02.2023 r. stosowany był on u 20 pacjentów leczonych w programie lekowym B.122. Profesor Ewa Czarnobilska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii również wskazała, iż jest to najskuteczniejsza, aktualnie jedyna rekomendowana i dostępna w Polsce terapia, którą aktualnie stosuje ok. 30% pacjentów. Ekspertka w swojej opinii wymienia również danazol i kwas traneksamowy, terapie nier refundowane i nierekomendowane ze względu na niską skuteczność. Profesor Mieczysław Walczak, Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wymienia lanadelumab (Takhzyro) – aktualnie stosowany u około 20 pacjentów stosujących lek w ramach programu lekowego¹⁵.

Obecnie w Polsce w leczeniu zapobiegawczym u chorych z nawracającymi napadami HAE, w ramach programu lekowego B.122 refundowany jest jedynie lek Takzyro (lanadelumab). We wnioskowanym wskazaniu zarejestrowane są jeszcze dwa inne leki: Cinryze (ludzki inhibitor C1-esterazy), stosowany dożylnie w leczeniu i zapobieganiu przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej z HAE) oraz Orladeyo (berotralstat), stosowany doustnie w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat). Produkty te są obecnie niedostępne i nier refundowane w Polsce. Zatem lek Takhzyro jako jedyny spełnia wymogi komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

Ruconest (konestat alfa), Firazyf (ikatybant) oraz Berinert 500/1500 (stosowany podskórnym inhibitorem C1-esterazy) zarejestrowane są w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadach HAE, ponadto nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, zatem nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii.

¹⁵ Ekspert w swojej opinii powołuje się na dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich

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 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			Brak
Interwencja	Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL	<ul style="list-style-type: none"> • Doraźne leczenie napadów HAE • Profilaktyka przedzabiegowa • Dawkowanie niezgodne z ChPL 	Brak
Komparatory	Porównanie bezpośrednie: <ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki napadów HAE (placebo) Porównanie pośrednie: <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab (Takhzyro) we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z programem lekowym 	Komparator inny niż sprecyzowany w kryteriach włączenia	Brak
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie; • Liczba i nasilenie ataków HAE, • Stosowanie leczenia ratunkowego; • Odpowiedź na leczenie; • Brak występowania ataków HAE (np. liczba pacjentów bez ataku HAE, liczba dni bez ataku, czas do pierwszego ataku); • Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Zdarzenia niepożądane (np. ciężkie zdarzenia niepożądane); • Wycofanie/utrata z badania. 	Farmakokinetyka, farmakodynamika	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją (RCT), bez randomizacji z grupą kontrolną • Badania obserwacyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, badania wtórne (prace przeglądowe etc.), listy, komentarze • Badania in vitro, badania na zwierzętach 	Brak
Inne kryteria	Typ publikacji: brak ograniczeń – publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne. Prace opublikowane w j. polskim i angielskim.	Prace opublikowane w innych językach.	Brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.07.2021 r., datę aktualizacji: 01.01.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), Ovid (EMBASE) oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 20.02.2023 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono natomiast 4 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Berinert stosowanego u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), uwzględniające wyniki

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją dotyczące profilaktyki długoterminowej HAE:

- badanie COMPACT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE;
- badanie HELP oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu (LANA) w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE;

Ponadto włączono badanie COMPACT-OLE stanowiące fazę otwartą badania randomizowanego COMPACT oceniającą długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo podskórnego (sc) stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE.

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono także wyniki porównania pośredniego C1-INH vs LANA pochodzące z doniesienia konferencyjnego Fridman 2020 oraz z raportu European Medicines Agency (EMA) 2018, a także przywołano raport The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018, w którym autorzy odstąpili od wykonania ilościowego porównania pośredniego.

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono [redacted], z czego w niniejszym raporcie przedstawiono tylko badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu (rozdz. 4.1.1) [redacted]¹⁶.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wnioski przeglądów systematycznych Rosie-Schumacher 2021, Burnham 2020, Nicola 2019.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
C1-INH vs PLC			
COMPACT NCT01912456 (publikacje główne: Longhurst 2017) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring	Wieloośrodkowe badanie randomizowane III fazy, schemat grup naprzemiennych (cross-over), 4 sekwencje, 2 okresy leczenia, podwójnie zaślepione; badanie zakresu dawki (dose ranging) 38 ośrodków: USA, Australia, Kanada, Czechy, Węgry, Izrael, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Cel badania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia</u> <u>Okres run-in*:</u> - Świadoma zgoda na udział w badaniu; - Wiek ≥12 lat, kobiety i mężczyźni; - HAE typu I lub II związany z niedoborem C1-INH; - ≥4 napady HAE (wymagające leczenia, lub prowadzące do upośledzenia funkcjonowania) przez okres 2 miesięcy w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening; - U pacjentów stosujących profilaktykę doustną napadów HAE (androgeny, kwas traneksamowy, progestyny) – ustalony schemat leczenia w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening;	<u>Pierwszorzędowe:</u> - miesięczna liczba napadów HAE; - redukcja liczby napadów HAE względem placebo. <u>Drugorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie – ≥50% zmniejszenie liczby napadów względem placebo - stosowanie leczenia ratunkowego;

¹⁶ [redacted]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Ocena skuteczności leczenia 14 tygodni leczenia (tydzień 3-16 każdego okresu leczenia) – tydzień 1-2 były okresem wypłukiwania (wash-out). Ocena bezpieczeństwa – 16 tygodni.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> N=45 C1-INH 40 IU vs PLC 60 IU, N=45 C1-INH 60 IU vs PLC 40 IU.</p>	<p>oczekiwano kontynuacji leczenia doustnego w czasie trwania badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przeświadczenie badacza o zdolności i zamiarze pacjenta co do przestrzegania protokołu badania; - Zdolność pacjenta w ocenie badacza do prawidłowego przechowywania oraz przyjmowania leków w warunkach domowych. <p><u>Okres leczenia:*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HAE typu I lub II potwierdzone przez wyniki badań w centralnym laboratorium diagnostycznym: aktywność inhibitora C1-esterazy <50% oraz poziom antygeny C4 poniżej zakresu referencyjnego; - Brak nieprawidłowości w zakresie wyników hematologii, badań biochemicznych, ryzyka zakrzepowego, profilu koagulacji, serologii, badania moczu; pacjenci z wynikiem ≥ 2 przekraczającym górny zakres referencyjny dla aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej mogą zostać włączeni do badania w przypadku wyników badań nieistotnych klinicznie; - W czasie okresu run-in, ≥ 2 napady HAE (wymagające leczenia, lub prowadzące do upośledzenia funkcjonowania) w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napad (wymagający leczenia, lub prowadzący do upośledzenia funkcjonowania) w pierwszych 2 tygodniach <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH lub nabytym niedoborem C1-esterazy; - Historia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej wymagającej leczenia antykoagulantami lub pacjent w grupie istotnego klinicznie ryzyka zakrzepowego; - Nieuleczalny nowotwór złośliwy w momencie screeningu; - Masa ciała <40 kg w momencie screeningu; - Stany kliniczne mające wpływ na ocenę badanego leku lub przeprowadzenie badania; - Rutynowa profilaktyka HAE za pomocą C1-INH w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening lub plan podjęcia takiego leczenia podczas trwania badania; - Napady HAE niemożliwe do samodzielnego/z pomocą opanowania za pomocą środków farmakologicznych; - Historia słabej odpowiedzi na leczenie HAE za pomocą C1-INH; - Brak chęci lub możliwości zapobiegania ciąży w trakcie trwania badania; planowanie ciąży podczas trwania badania; ciąża/karmienie piersią; - Kobiety przyjmujące środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening; - Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 3 miesięcy poprzedzających screening lub w trakcie badania COMPACT; - Nadużywanie leków, alkoholu, narkotyków w okresie 12 miesięcy poprzedzających screening; - Leczenie za pomocą terapii niedozwolonych w trakcie badania; - Problemy natury umysłowej uniemożliwiającej zrozumienie celu i konsekwencji badania; - Nadwrażliwość na badany produkt leczniczy; - Zatrudnienie w ośrodku prowadzącym badanie; małżonek/partner/krewny badacza; - Inne okoliczności, które w opinii badacza czynią uczestnika niespełniającym kryteriów uczestnictwa w badaniu. 	<p>- bezpieczeństwo podczas podania lub w okresie 24h od podania leku.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u> Pacjenci ≥ 12 lat z nawracającymi napadami HAE typu I lub II N=90</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> - 11 pacjentów nie ukończyło badania W grupie pacjentów stosujących C1-INH: n=3 decyzja pacjenta, n=2 AEs, n= 2 inne, n=1 decyzja badacza. W grupie pacjentów przyjmujących placebo: n=2 brak skuteczności leczenia n= 1 AEs</p>	
<p>COMPACT OLE NCT02316353 (publikacja główna: Craig 2019) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>III faza randomizowanego otwartego (ang. open label) badania COMPACT, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi (ang. parallel-arm trial)</p> <p>32 ośrodki: USA, Australia, Kanada, Niemcy, Czechy, Węgry, Izrael, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak informacji</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie Czas leczenia u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku wynosił 2-140 tygodni (mediana: 52,6, średnia (SD): 75,5 (39,5)).</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> - C1-INH 40 IU sc - dawka 40 IU/kg masy ciała, 2 x w tygodniu n=63 - C1-INH 60 IU sc - dawka 60 IU/kg masy ciała, 2 x w tygodniu n=63</p> <p>I etap badania: 24 tygodnie, pacjenci z ≥ 12 napadami HAE/4 tygodnie - zwiększenie dawki o 20 IU/kg, do max. 80 IU/kg</p> <p>II etap badania: 28 tygodni, pacjenci z ≥ 3 napady/8 tygodni - zwiększenie dawki (optymalizacja leczenia)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 6 lat, kobiety i mężczyźni; - HAE typu I lub II związanej z niedoborem C1-INH; - Poziom C1-INH $< 50\%$; - Historia częstych napadów HAE (≥ 4 napady podczas 2 kolejnych miesięcy przed włączeniem do badania COMPACT); - U pacjentów stosujących profilaktykę doustną napadów HAE – ustalony schemat leczenia oraz chęć kontynuacji leczenia doustnego w czasie trwania badania</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - Stany kliniczne mające wpływ na ocenę badanego leku lub przeprowadzenie badania; - Historia słabej odpowiedzi na leczenie HAE za pomocą C1-INH; - Napady HAE niemożliwe do opanowania za pomocą środków farmakologicznych - Wycofanie z krótkookresowego badania COMPACT; - Brak chęci lub możliwości zapobiegania ciąży w trakcie trwania badania; planowanie ciąży podczas trwania badania; ciąża/karmienie piersią; - Kobiety przyjmujące środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening; - Uczestnictwo w badaniu klinicznym innym niż krótkookresowe badanie COMPACT w ostatnich 3 miesiącach lub w trakcie trwania badania; - Nadużywanie leków, alkoholu, narkotyków w okresie 12 miesięcy poprzedzających screening; - Problemy natury umysłowej uniemożliwiającej zrozumienie celu i konsekwencji badania; - Nadwrażliwość na badany produkt leczniczy; - Zatrudnienie w ośrodku prowadzącym badanie; małżonek/partner/krewny badacza; - Inne okoliczności, które w opinii badacza czynią uczestnika niespełniającym kryteriów uczestnictwa w badaniu</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 126 C1-INH 40 IU sc n=63 C1-INH 60 IU sc n=63</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do przerwania leczenia; - AEs zatorowo-zakrzepowe; - anafilaksja; - napady HAE prowadzące do hospitalizacji; - AEs w miejscu podania o ciężkim nasileniu; - pojawienie się przeciwciał anti- C1- INH.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - rodzaje AEs (związane z lekiem, z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, anafilaksją, posocznica, zakażeniem bakteryjnym); - pacjenci ze znormalizowaną liczbą napadów HAE < 1 napad/miesiąc; - odpowiedź na leczenie: zmniejszenie liczby napadów względem wartości wyjściowych $\geq 50\%$;</p>
LANA vs PLC			
<p>HELP NCT02586805 (publikacja główna: Banerji 2018)</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z grupami równoległymi (ang. parallel-arm trial), podwójnie zaślepiane</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> <u>Okres run-in:</u> - Udokumentowane rozpoznanie HAE (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów:</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - liczba napadów HAE</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Dyax Corp</p>	<p>41 ośrodków: USA, Europa, Kanada, Jordania <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres leczenia:</u> 26 tygodni <u>Porównywane interwencje:</u> LANA 150 mg/4wk vs PLC LANA 300 mg/2wk vs PLC LANA 300 mg/4wk vs PLC</p>	<p>1) udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (napady podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki); 2) wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: czynnościowe stężenie C1-INH < 40% normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego potwierdzenia stężenia C4 poniżej normy; pacjenci mogli zostać poddani ponownym testom, jeżeli wyniki były niespójne z wywiadem medycznym lub w ocenie badacza były zaburzone przez wcześniej stosowane rutynowe leczenie zapobiegawcze; 3) spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego napadu HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy; - ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; - Pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie musieli stosować antykoncepcję w czasie trwania badania. <u>Okres leczenia:</u> - Potwierdzenie ≥ 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego <u>Kryteria wyłączenia (okres run-in):</u> - Towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką; - Którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa > 3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa > 3 × GGN, bilirubina całkowita > 2 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta); - Schorzenia pacjenta, które w opinii badacza lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na compliance, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałyby trudności w interpretowaniu wyników; - Otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed screeningiem; - Otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metylotestosteron lub testosteron) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; - Otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; - Otrzymywanie profilaktyki krótkoterminowej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego (definicja: podanie inhibitora C1, atenuowanych androgenów, antyfibrynolityków w celu uniknięcia obrzęku w czasie zabiegów); - Uczestnictwo we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu;</p>	<p>- stosowanie leczenia ratunkowego - liczba napadów o umiarkowanym/ ciężkim nasileniu - liczba napadów HAE w dniach 14-182</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed screeningiem; - Ciąża lub karmienie piersią. <u>Liczba pacjentów:</u> Pacjenci ≥ 12 lat z nawracającymi napadami HAE typu I lub II N= 125 (88 K, 37 M) - n= 28 LANA 150 mg/4wk - n= 27 LANA 300 mg/2wk - n= 29 LANA 300 mg/4wk - n= 41 PLC Utrata pacjentów z badania: <u>LANA 300 mg/2wk:</u> n=2 (decyzja pacjenta) <u>LANA 300 mg/4wk:</u> n=3 (decyzja pacjenta n=1, AEs n=1, utrata z obserwacji n=1) <u>PLC 300 mg/2wk:</u> n=6 (decyzja pacjenta n=3, AEs n=2, decyzja lekarza n=1)	

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy, GGN – górna granica normy, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema), LANA – lanadelumab, N – liczba pacjentów, PLC – placebo

* faza run-in (wprowadzająca) obejmuje pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą HAE typu I lub II związanym z niedoborem C1-INH, u których występowały ≥ 4 napady HAE przez okres 2 miesięcy podczas 3 miesięcy poprzedzających screening, kolejny etap obejmował pacjentów z ≥ 2 napadami HAE w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napadem w pierwszych 2 tygodniach okresu run-in.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 6 i 9 AKL wnioskodawcy. Publikacje przedstawiające porównanie pośrednie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 8.1.2 AKL wnioskodawcy. Publikacje dotyczące skuteczności praktycznej przedstawiono w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy. Opis przeglądów systematycznych Berild 2020 w rozdz. 15.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT COMPACT i HELP charakteryzują się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”, natomiast badanie COMPACT-OLE charakteryzowało się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego (wysokie ryzyko w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niejasne ryzyko w domenie ukrycie kodu randomizacji).

Tabela 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badań RCT

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
COMPACT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
HELP	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
COMPACT-OLE	niskie	niejasne	wysokie	wysokie	niskie	niskie	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziale 15.8 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Badanie COMPACT charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (16 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy jednak mieć na uwadze,*

że większość chorych wzięła udział w otwartej fazie rozszerzonej (COMPACT OLE), która dostarczyła wyników w długim okresie obserwacji (146 tygodni).

2. Wyniki badania COMPACT OLE nie dostarczyły dowodów klinicznych względem placebo. Należy mieć na uwadze, że zaplanowanie długookresowego badania z placebo wobec dostępnych skutecznych metod profilaktyki długoterminowej napadów HAE byłoby nieetyczne.
3. Część pacjentów włączona do badania COMPACT (42%) stosowała leczenie profilaktyczne napadów HAE w okresie 3 miesięcy poprzedzających screening. Status dotyczący wcześniejszego leczenia pacjentów nie został uwzględniony w ChPL dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000.
4. Badanie COMPACT zostało przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (cross-over), w którym wszystkich pacjentów poddawano w losowej kolejności leczeniu trwającemu 16 tygodni, najpierw za pomocą C1-INH a następnie placebo. Jednym z potencjalnych ograniczeń badań cross-over jest możliwość występowania przeniesienia (carry-over); w celu jego zniwelowania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia stosuje się przerwę, mającą na celu zniesienie działania leku zastosowanego w pierwszej kolejności (okres wypłukiwania, wash-out period). W badaniu COMPACT, okres wash-out odpowiadał pierwszym dwóm tygodniom danego 16-tygodniowego okresu leczenia, którego wyników nie brano pod uwagę w ocenie efektów klinicznych danej interwencji. W związku z tym, ryzyko wystąpienia błędu związanego z efektem przeniesienia można uznać za niskie.
5. Analiza punktów końcowych z zakresu HRQoL w badaniu COMPACT i COMPACT OLE miała pewne ograniczenia:
 - Jakość życia stanowiła wyjaśniający punkt końcowy, których ocena podlega mniejszemu rygorowi w porównaniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych i stanowi punkt wyjścia dla generowania nowych hipotez badawczych – w badaniach nie uwzględniono hipotezy badawczej odnośnie zakładanego efektu leczenia tj. wpływu leczenia C1-INH na QoL.
 - Analizy przeprowadzono wyłącznie dla zaraportowanych danych – pacjentów, którzy dostarczyli wyniki kwestionariuszy dla wymaganego punktu czasowego. Nie zastosowano metod umożliwiających uzyskanie/zastąpienie brakujących danych.
 - W badaniu COMPACT zastosowano wyłącznie generyczne narzędzia oceny jakości życia; nie uwzględniono narzędzi specyficznych dla HAE np. instrumentu Hereditary Angioedema Quality of life Questionnaire (HAE-QoL). Należy mieć jednak na uwadze, że instrument ten w postaci zwalidowanej nie był dostępny w momencie przeprowadzania badania. W badaniu COMPACT OLE oceniano QoL przy użyciu specyficznych kwestionariuszy, zostały one jednak przedstawione tylko pacjentom zrekrutowanym w USA.
 - W badaniu COMPACT OLE analiza minimalnej różnicy istotnej klinicznie miała charakter analizy post-hoc; ponadto przyjęto wartość MCID na poziomie 0,5 SD, która nie została wcześniej zwalidowana dla analizowanych instrumentów u pacjentów z HAE. Wydaje się jednak, że jest to podejście uzasadnione w wielu sytuacjach klinicznych, gdyż zwyczajowo przyjmuje się wartość 0,5 SD jako MCID.
 - Dla niektórych parametrów (np. minimalna istotna klinicznie różnica w badaniu cross-over COMPACT, wyniki kwestionariusza HAE-QoL oraz AE-QoL w badaniu COMPACT OLE) opublikowano wyłącznie łączne dane dla pacjentów leczonych dawką 60 IU oraz 40 IU, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
6. Badanie w ramieniu komparatora cechowało się następującymi ograniczeniami:
 - Stosunkowo niska liczebność grup w badaniu HELP spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych;
 - W badaniu w grupie pacjentów leczonych lanadelumabem oceniano skuteczność leczenia w podgrupach pacjentów stosujących różne dawki leku (150mg x 4 tyg., 300 mg x 2 tyg., 300 mg x4 tyg.). Zgodnie z ChPL dawkowanie lanadelumabu z akłada początkowe podanie leku 300mg x 2 tyg. i możliwość zmniejszenia częstotliwości podawania. W badaniu nie oceniano skuteczności leczenia w przypadku zmiany dawkowania w trakcie stosowania.
 - W badaniu HELP drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego.

7. *Badania włączone do analizy cechowała mała liczebność próby, co może mieć przełożenie na precyzję oszacowania. Należy mieć jednak na uwadze, że HAE spełnia kryteria choroby rzadkiej, tj. występującej z bardzo niską częstością w społeczeństwie (kryterium europejskie: <1:2 000), co uniemożliwia przeprowadzanie badań klinicznych w dużych grupach.*
8. *Do analizy klinicznej włączono wyniki analiz w podgrupach (kobiety, dzieci i młodzież, starsi pacjenci, pacjenci z wysoką częstością napadów HAE). W interpretacji wyników należy mieć na uwadze ograniczenia związane z niską liczebnością próby oraz specyfiką analiz w podgrupach.*
9. *W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano publikację Li 2019, raportującą wyniki analizy w podgrupach (m.in. lokalizacja napadu HAE, płeć, rasa, wiek, stosowane leczenie profilaktyczne) dla punktu końcowego liczba napadów HAE. Sposób przedstawienia wyników w postaci wykresu forest plot uniemożliwił jednak odczytanie wartości liczbowych i przedstawienie wyników w analizie klinicznej. Wg autorów badania Li 2019 nie stwierdzono różnic w efektach klinicznych dla żadnej z analizowanych podgrup.*
10. *Autorzy raportu opracowanego przez EMA wskazują występowanie trudności w przeprowadzeniu porównania pośredniego C1-INH SC vs LANA ze względu na szereg różnic między badaniami COMPACT oraz HELP:*
 - *projekt badania: badanie COMPACT zostało przeprowadzone w grupach naprzemiennych, natomiast badanie HELP w schemacie grup równoległych;*
 - *czas trwania badania: w badaniu HELP okres obserwacji wynosił 26 tygodni (badanie COMPACT – 16 tygodni);*
 - *analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COMPACT analizowano w modelu mieszanym, zakładającym rozkład ciągły danych; w badaniu HELP zastosowano analizę za pomocą uogólnionego modelu liniowego, zakładając rozkład Poissona z dostosowaniem względem wyjściowej częstości napadów HAE*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Mając na uwadze status HAE (choroba rzadka) a co za tym idzie przewidywane ograniczenia w dostępności dowodów klinicznych, do analizy włączono publikacje w formie doniesień konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, że doniesienia konferencyjne są formą publikacji cechującą się licznymi ograniczeniami i stanowią źródło danych o niskiej wiarygodności.*
2. *Zidentyfikowano 1 wysokiej jakości randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wnioskowanej interwencji z placebo (COMPACT). Mając na uwadze status HAE (choroba rzadka, co skutkuje z kolei występowaniem licznych trudności w przeprowadzaniu wysokiej jakości badań klinicznych), wnioskowanie na podstawie włączonych do analizy danych klinicznych wydaje się być wystarczające.*
3. *Nie zidentyfikowano danych dotyczących bezpieczeństwa C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w warunkach rutynowej praktyki klinicznej, na co wpływ może mieć stosunkowo krótka obecność produktu na rynku. Produkt leczniczy Berinert 2000/3000 różni się w nieznacznym stopniu od stosowanego od ponad 30 lat w Europie produktu Berinert 500/1500; różnicę stanowi koncentracja oraz forma podania. W badaniu farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa inhibitora C1-esterazy Berinert w podaniu dożylnym i podskórnym profil bezpieczeństwa obu dróg podania w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony, a podanie podskórne było dobrze tolerowane przez pacjentów.*

Wysoki profil bezpieczeństwa stosowania inhibitora C1-esterazy Berinert w podaniu dożylnym, został potwierdzony w warunkach rzeczywistych (real world evidence), w badaniu przeprowadzonym na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze Berinert Patient Registry. W badaniu analizowano dane 318 pacjentów z HAE, którzy przyjmowali C1-INH Berinert dożylnie w doraźnym leczeniu napadów HAE (67% pacjentów), w ramach profilaktyki (4%), lub leczeniu doraźnym i profilaktyce napadów (29%), w warunkach domowych oraz opieki szpitalnych/ambulatoryjnych. Łącznie zarejestrowano 15 000 zastrzyków, z czego 79% podano jako leczenie ratunkowe, a 21% w ramach profilaktyki. Profil

bezpieczeństwa C1-INH stosowanego w leczeniu profilaktycznym był porównywalny z profilem w leczeniu doraźnym. W badaniu odnotowano 252 zdarzenia niepożądane, występujące u 29% pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (51,2%) i nie była związana z podaniem C1-INH (96,4%). Łącznie odnotowano 34 ciężkie zdarzenia niepożądane, występujące u 14 pacjentów; tylko 1 SAE było związane ze stosowanym leczeniem (zakrzepica żył głębokich, u pacjentki z obecnością czynników ryzyka). Mając na uwadze powyższe, można założyć porównywalny profil bezpieczeństwa podania dożylnego i podskórnego C1-INH. Stosowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w warunkach rutynowej praktyki klinicznej wydaje się być bezpieczne i nie prowadzić do zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy wskazuje nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowanie podskórnego C1-INH w rutynowej praktyce klinicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że w zaktualizowanej wersji AKL wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności praktycznej C1-INH podawanego podskórnym, z tym że był to jedynie

[redacted]

4. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących C1-INH 60 IU SC z lanadelumabem, dlatego rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, jednakże ze względu na istotną heterogeniczność badań uzyskane wyniki byłyby obarczone dużą niepewnością, a wnioskowanie na tej podstawie – nieuprawnione. W związku z powyższym porównanie obu interwencji w ramach analizy przeprowadzono w sposób opisowy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. AKL nie przedstawiono dowodów dotyczących zasadności

[redacted]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ZESTAWIENIE WYNIKÓW C1-INH vs LANA

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników badań COMPACT (C1-INH vs PLC) i HELP (LANA vs PLC), odstępując od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na dużą heterogeniczność wspomnianych badań (rozdz. 4.1.4, pkt 4).

Tabela 14. Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (14 tygodni) oraz HELP (26 tygodni) – skuteczność

Badanie		COMPACT			HELP				
		C1-INH 60 IU SC	PLC	C1-INH 60 IU S.C. vs PLC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
Średnia (95%CI) liczba napadów HAE/miesiąc		0,52 (0,00;1,04)	4,03 (3,51;4,55)	MD (95%CI): -3,51 (-4,21;-2,81) p<0,001	0,26 (0,14;0,45)	0,53 (0,35;0,77)	1,97 (1,64; 2,36)	MD (95%CI): -1,71 (-2,09;-1,33), p<0,001	MD (95%CI): -1,44 (-1,84;-1,04), p<0,001
Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo, %		84%	-	-	87%	73%	-	-	-
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów) - zmniejszenie liczby napadów HAE o	≥50%	względem PLC: 90% (95%CI: 77; 96)	-	-	względem okresu <i>run-in</i>			RB (95%CI): 3,06 (1,96;4,76), p<0,001, NNT = 2 (2; 2)	RB (95%CI): 3,06 (1,96;4,76), p<0,001, NNT = 2 (2; 2)
	≥70%	względem PLC: 83% (95%CI: 68; 91)	-	-	100%	100%	32%	RB (95%CI): 9,11 (3,56;23,33), p<0,001, NNT = 2 (2; 2)	RB (95%CI): 7,78 (3,00;20,17), p<0,001, NNT = 2 (2; 3)
	≥90%	względem PLC: 58% (95%CI: 42; 72)	-	-	67%	55%	5%	RB (95%CI): 13,67 (3,45;54,20), p<0,001, NNT = 2 (2; 3)	RB (95%CI): 11,31 (2,81;45,45), p<0,001, NNT = 2 (2; 4)
Napady HAE wg stopnia nasilenia (% pacjentów)	Łagodne	18%	2%	RB (95%CI): 8,00 (1,04;61,37), p=0,045, NNH: 7 (4;28)	11%	21%	2%	RR (95%CI): 4,56 (0,50;41,54), p=0,179	RR (95%CI): 8,48 (1,08;66,75), p=0,042, NNH=6 (3;37)
	Umiarkowane	29%	22%	RB (95%CI): 1,30 (0,64;2,65), p=0,471	37%	35%	61%	RR (95%CI): 0,61 (0,35; 1,05), p = 0,075	RR (95%CI): 0,57 (0,32;0,99), p=0,045, NNT=4 (3;28)
	Ciężkie	9%	69%	RB (95%CI): 0,13 (0,05;0,34), p<0,001, NNT: 2 (2;3)	7%	14%	34%	RR (95%CI): 0,22 (0,05;0,88), p=0,032, NNT=4 (3;11)	RR (95%CI): 0,40 (0,15;1,10), p=0,077

Badanie		COMPACT			HELP				
		C1-INH 60 IU SC	PLC	C1-INH 60 IU S.C. vs PLC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
Pacjenci bez napadów HAE (% pacjentów)		40%	7%	RB (95%CI): 6,00 (1,90;18,96) , p=0,002, NNT: 3 (3;6)	44%	31%	2%	RB (95%CI): 18,22 (2,51;132,15) , p=0,004, NNT = 3 (2; 5)	RB (95%CI): 12,72 (1,70;95,01) , p=0,013, NNT = 4 (3; 10)
Średni (SD) czas trwania napadu HAE (dni)		1,58 (0,98)	1,64 (0,66)	MD (95%CI): -0,06 (-0,41;0,29), p=0,733	1,11 (0,95) **	1,08 (0,88) **	1,40 (0,98) **	p=0,330	p=0,222
Napady HAE w obrębie krtani (% pacjentów)		0	20%	RR (95%CI): 0,05 (0,00;0,88) , p=0,040, NNT 5 (4;13)	11%	3%	20%	RR (95%CI): 0,57 (0,17;1,96), p=0,371	RR (95%CI): 0,18 (0,02;1,34), p=0,093
Napady HAE wg umiejscowienia (% napadów)	Krtani	0	3%	-	7%	1%	2%		
	Jama brzuszna	54%	45%	-	50%	74%	43%	RR (95%CI): 0,39 (0,23;0,68) , p<0,001 NNT=2 (2;4)	RR (95%CI): 0,69 (0,49;0,96) , p=0,026 NNT=4 (3;18)
	Obwodowe	32%	32%	-	44%	25%	55%	RR (95%CI): 0,37 (0,21;0,64) , p<0,001 NNT=2 (2;3)	RR (95%CI): 0,46 (0,29;0,72) , p<0,001 NNT=3 (2;4)
Napady HAE leczone doraźnie (% napadów)		49%	76%	-	83%	83%	88%	-	-
EQ-5D***, średnia	VAS	86,1	78,1	MD (95%CI): 9,96 (1,99;17,94) , p<0,05	83,2	82,5	84,2	-	-

* Zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in. W badaniu COMPACT porównanie względem placebo;

** Wartości przeliczone na dni przez autorów AKL wnioskodawcy - w badaniu HELP raportowaną jednostkę czasu stanowiły godziny. Na potrzeby zestawienia jakościowego dokonano standaryzacji jednostek.

*** European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D) składa się ze skali opisowej oraz wizualnej (VAS). System opisowy zawiera następujące wymiary: poruszanie się, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Każdy z wymiarów może być opisany na 3 poziomach: brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen. Możliwy jest więc opis 243 stanów zdrowia. W skali VAS (0-100) 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia

- brak danych; 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie

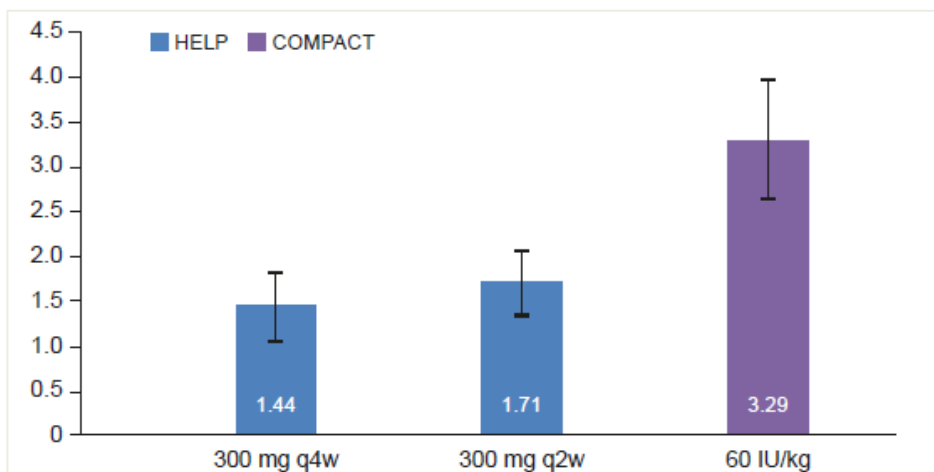
W badaniu COMPACT dla porównania C1-INH 60 IU SC vs PLC w 14-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, niższy odsetek pacjentów z ciężkimi napadami HAE, brak napadów HAE w obrębie krtani, poprawę jakości życia wg EQ-5D VAS. W grupie C1-INH 60 IU SC średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo odnotowano u 84% pacjentów, natomiast zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$ względem placebo zaobserwowano u 90% pacjentów. W grupie C1-INH 60 IU S.C. nie wystąpiły napady HAE w obrębie krtani, podczas gdy w grupie PLC wystąpiły u 20% pacjentów.

W badaniu HELP dla porównań LANA 300 mg/2wk vs PLC oraz LANA 300 mg/4wk vs PLC w 26-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, wyższą odpowiedź na leczenie (wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 50%, 70% i 90% względem okresu run-in), wyższy odsetek pacjentów bez napadów HAE. Różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów, u których wystąpiły napady w obrębie krtani nie osiągnęły istotności statystycznej (LANA 300 mg/2wk: 11%, LANA 300 mg/4wk: 3%, PLC: 20%).

PORÓWNANIE POŚREDNIE C1-INH vs LANA

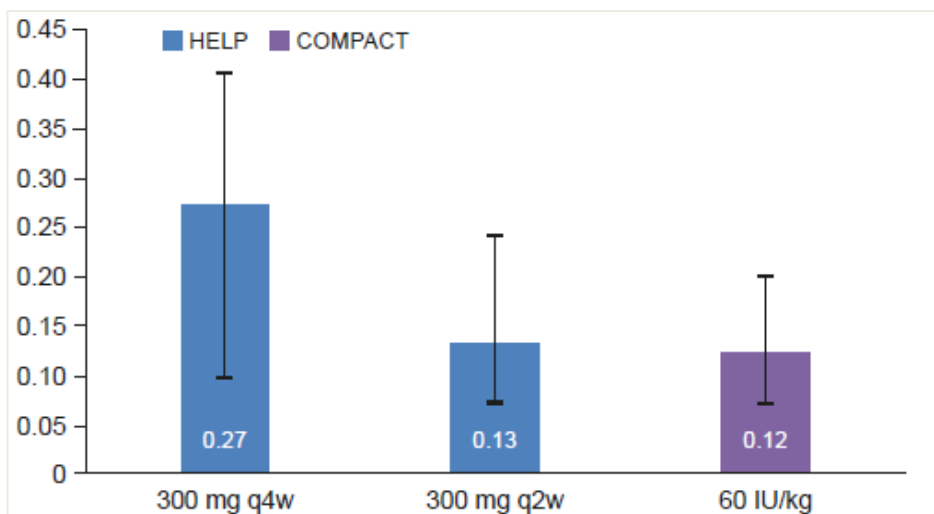
W analizie wnioskodawcy odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na dużą heterogeniczność badań COMPACT i HELP (rozdz. 4.1.4, pkt 4). Przedstawiono natomiast porównanie pośrednie przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Fridman 2020, które zostało wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w celu porównania efektywności kosztowej C1-INH z lanadelumabem (rozdz. 5.1.2), wyniki porównania pośredniego EMA 2018 oraz wnioski z raportu ICER 2018.

Fridman 2020 (wg rozdz. 8.1.2 i 15.12 AKL wnioskodawcy)



Średnie (95%CI) dla badań COMPACT i HELP obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LS) z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

Rysunek 2. Bezwzględne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo (Fridman 2020)



Współczynnik częstości (incidence rate ratio) dla badań COMPACT i HELP obliczono z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

Rysunek 3. Względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo (Friedman 2020)

W publikacji Fridman 2020 (doniesienie konferencyjne) przeprowadzono standaryzację metod statystycznych zastosowanych w badaniach COMPACT (model mieszany, uwzględniający korelację w obrębie pojedynczego pacjenta) oraz HELP (model regresji Poissona). Standaryzacja opierała się na ponownej analizie statystycznej indywidualnych danych pacjentów z badania COMPACT, z zastosowaniem metodologii umożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego między C1-INH SC 60 IU oraz lanadelumabem. Wyniki przeprowadzonego w ten sposób porównania pośredniego wskazywały na zbliżoną skuteczność obu metod profilaktyki długoterminowej w zakresie względnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem PLC (Rysunek 3. Względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo (Friedman 2020) oraz występowania przewagi C1-INH SC nad LANA w zakresie redukcji bezwzględnej (Rysunek 2). Wg autorów badania, wpływ na uzyskany wynik mogły mieć różnice w odnotowanej częstości napadów HAE w okresie run-in w obu badaniach (grupa C1-INH SC 60 IU: 4 napady HAE/miesiąc, grupa PLC badania HELP: 2 napady HAE/miesiąc).

EMA 2018**Tabela 15. Porównanie pośrednie (model efektów stałych), iloraz hazardów (HR) dla punktu końcowego czas do pierwszego napadu HAE po dniu 0 (EMA 2018)**

Porównanie	HR (95%CI)
LANA 300 mg/2wk vs PLC	0,27 (0,13; 0,55)
LANA 300 mg/4wk vs PLC	0,39 (0,21;0,74)
C1-INH 60 IU SC vs PLC	0,33 (0,18;0,57)
LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk	0,69 (0,30;1,58)
LANA 300 mg/2wk vs C1-INH 60 IU SC	0,82 (0,33;2,05)

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HR – iloraz hazardów; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; TPA – Tipping Point Analysis.

Wyniki porównania pośredniego (model efektów stałych) przedstawione w raporcie EMA dla punktu końcowego czas do pierwszego napadu HAE po dniu 0 nie wykazały istotnych statycznie różnic dla porównania LANA 300 mg/2wk vs C1-INH 60 IU SC oraz dla porównania LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk. Stosowanie C1-INH, a także stosowanie LANA w porównaniu do placebo statystycznie istotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia napadu HAE.

ICER 2018

Celem raportu była porównawcza ocena efektywności klinicznej oraz ekonomicznej długoterminowej profilaktyki napadów HAE za pomocą preparatów Cinryze, Berinert 2000/3000 oraz Takhzyro. Ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną, niską liczebność populacji oraz różnice w metodologii badań, autorzy raportu odstąpili od wykonania ilościowego porównania pośredniego.

WYNIKI DŁUGOTERMINOWE DLA C1-INH

W otwartym badaniu COMPACT-OLE (w fazie przedłużonej badania COMPACT), z okresem obserwacji wynoszącym do 146 tygodni, w grupie leczonej C1-INH 60 IU S.C. średnia znormalizowana czasowo liczba napadów wynosiła 0,5 (SD: 0,9) oraz 5,4 (SD: 10,3) odpowiednio w perspektywie miesięcznej i rocznej. W analizie post-hoc w pierwszych 6 miesiącach leczenia (N=63) wolnych od napadów HAE pozostawało 54% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. Ogółem, wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji pozostawało 44% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU S.C. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**Zanichelli 2022**

Opis serii przypadków (N=5) w oparciu o dane pochodzące z rejestru pacjentów we włoskim ośrodku w Mediolanie, obejmujący pacjentów z nieskuteczną wcześniejszą długoterminową profilaktyką HAE lub z utrudnionym dostępem do żył. Okres obserwacji wynosił od 2,6 do 47,97 miesiąca. Pacjenci w ramach długoterminowej profilaktyki HAE otrzymywali podskórnym C1-INH (Berinert) w dawce 42,86-65,22 IU/kg/tydzień (2-3 podania na tydzień). U wszystkich pięciu pacjentów zaobserwowano zmniejszenie częstości ataków HAE w zakresie od 29,67% do 96,53% w porównaniu do wcześniejszego okresu, w którym stosowano inną profilaktykę długoterminową lub jej nie stosowano. W przypadku jednego pacjenta porównanie wykonano względem okresu, w którym otrzymywał podskórnym C1-INH dwa razy na tydzień. Zwiększenie liczby podań do trzech tygodniowo spowodowało spadek średniej liczby ataków HAE z 5,26 do 1,12 na miesiąc. U dwóch pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu podania w stopniu łagodnym.

Zdaniem autorów publikacji podskórnym C1-INH jest alternatywną opcją profilaktyki długoterminowej HAE dla pacjentów, u których inne opcje okazały się mało skuteczne oaz pacjentów z utrudnionym dostępem do żył.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE**Według rozdz. 15.6 AKL wnioskodawcy****Rosie-Schumacher 2021**

Cel: Przegląd systematyczny literatury dotyczący leczenia oraz obrazu /klinicznego HAE

Wyniki i wnioski: Dostępne opcje terapeutyczne w profilaktyce długoterminowej – dożylny C1-INH (Cinryze), podskórny C1-INH (Berinert 2000/3000), lanadelumab (Takhzyro), beroltrasat (Orladeyo), androgeny, kwas traneksamowy. Nowe terapie (w trakcie badań): m.in. PHA121, garadacymab, KVD824, ALNF-12, ARC-F12 terapia genowa.

Badania kliniczne dla podskórnego C1-INH wskazują na istotną redukcję liczby ataków, redukcję konieczności stosowania leczenia doraźnego względem placebo oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Podskórna forma podania C1-INH wiąże się z uzyskiwaniem lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do podania dożylnego.

Komentarz: W przeglądzie uwzględniono badanie włączone do niniejszej analizy klinicznej COMPACT (Longhurst 2017, Craig 2019)

Burnham 2020

Cel: Ocena ryzyka występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u pacjentów leczonych C1-INH

Wyniki i wnioski: Obserwowano wysoką heterogeniczność włączonych badań w zakresie metodyki i raportowania. Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe związane z C1-INH są rzadko raportowane w literaturze. Ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z C1-INH zostało ocenione jako niskie, szczególnie u pacjentów bez czynników ryzyka. Istotne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych zostały uwzględnione w ulotce produktów leczniczych C1-INH.

Komentarz: W przeglądzie nie uwzględniono badania włączonego do niniejszej analizy klinicznej COMPACT (Longhurst 2017, Craig 2019); do przeglądu nie włączano badań, w których nie występowały zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

Nicola 2019

Cel: Omówienie metod leczenia HAE dostępnych w Europie

Wyniki i wnioski: Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w profilaktyce długoterminowej jest Berinert 2000/3000. Został dopuszczony do obrotu na terenie USA pod nazwą Haegarda. Pozostałe opcje terapeutyczne w zapobieganiu napadom HAE: Cinryze, Takhzyro.

Komentarz: W przeglądzie wymieniono Berinert 2000/3000, aczkolwiek w referencjach nie odniesiono się bezpośrednio do badania COMPACT.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ZESTAWIENIE WYNIKÓW C1-INH vs LANA

Tabela 16. Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (14 tygodni) oraz HELP (26 tygodni) - bezpieczeństwo

Badanie		COMPACT			HELP				
		C1-INH 60 IU SC	PLC	RR (95%CI), p	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	RR (95%CI), p	
				C1-INH 60 IU SC vs PLC				LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
AEs (% pacjentów) ^{††}	Ogółem	70%	71%	0,98 (0,74;1,29), p=0,867	96%	86%	76%	1,27 (1,05;1,54) p=0,012 NNH=5 (3;18)	1,14 (0,91;1,43), p=0,257
	Związane z leczeniem (TRAEs)	35%	26%†	1,36 (0,79;2,35), p=0,260	70%	48%	34%	2,06 (1,26;3,37) p=0,004 NNH=3 (2;8)	1,41 (0,80;2,49), p=0,232
	Reakcje miejscowe	35%	26%	1,36 (0,79;2,35), p=0,260	52%^	31%^	29%^	1,77 (0,97;3,22), p=0,061	1,06 (0,52;2,18), p=0,874
	Przerwanie leczenia	5%	1%†	4,00 (0,37;42,89), p=0,252	0	3%	2%	0,50 (0,02;11,84) p=0,668	1,41 (0,09;21,69) p=0,804
	Zgony	0	0	-	0	0	0	-	-
SAEs (% pacjentów) ^{††}	Ogółem	0	2%	0,33 (0,01;7,8), p=0,493	4%	10%	0	4,50 (0,19;106,57), p=0,352	9,80 (0,53;182,78) p=0,126
	Związane z leczeniem	0	0	-	0	0	0	-	-

Badanie	COMPACT			HELP				
	C1-INH 60 IU SC	PLC	RR (95%CI), p	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	RR (95%CI), p	
			C1-INH 60 IU SC vs PLC				LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
Reakcje nadwrażliwości (% pacjentów)	7%	1†	6,00 (0,64;55,99), p=0,116	4%	0	0	-	-
Przeciwciała przeciwciała neutralizujące* (% pacjentów)	0	0	-	0	0	0	-	-

* Obecność przeciwciał neutralizujących: anti-C1-INH w badaniu COMPACT, anti-LANA w badaniu HELP

^W badaniu HELP nie raportowano odsetka pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem o charakterze reakcji miejscowej. Na potrzeby zestawienia jakościowego uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów raportujących ból w miejscu iniekcji, które stanowiło najczęstszą reakcję miejscową w badaniu HELP.

† Dane dla obu ramion PLC łącznie (PLC, 40 IU, PLC, 60 IU)

†† W badaniu HELP analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

- brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane; SC – podawany podskórnym; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

W badaniu COMPACT dla porównania C1-INH 60 IU SC vs PLC w 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących anti-C1-INH.

W badaniu COMPACT zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 70% pacjentów z grupy C1-INH 60 IU SC i u 71% pacjentów z grupy PLC, w grupie C1-INH 60 IU SC nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie PLC wystąpiły u 2% pacjentów.

W badaniu HELP dla porównania LANA 300 mg/2wk vs PLC w 26-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych. W przypadku obu porównań nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących anti-LANA.

W badaniu HELP zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 96% pacjentów z grupy LANA 300 mg/2wk, 86% pacjentów z grupy LANA 300 mg/4wk, 76% pacjentów z grupy PLC.

WYNIKI DŁUGOTERMINOWE dla C1-INH

Tabela 17. Wyniki fazy przedłużonej badania COMPACT (COMPACT-OLE) dla 146 tygodni (Craig 2019)

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=70)			
		n	%	E	RRA (liczba zdarzeń /pacjento-lata)
AEs	Ogółem	58	83	849	8,5
	Łagodne	51	73	725	7,3
	Umiarkowane	36	51	116	1,2
	Poważne	7	10	8	0,1
	Przerwanie leczenia	3	4	3	0,0
	TRAEs	32	46	556	5,6
SAEs	Ogółem	5	7	6	0,1

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=70)			
		n	%	E	RRA (liczba zdarzeń /pacjento-lata)
Poszczególne SAEs*	Podwójne widzenie	1	1	-	-
	Ból w klatce piersiowej	1	1	-	-
	Kamica żółciowa	1	1	-	-
	Zapalenie płuc	1	1	-	-
	Zawroty głowy	1	1	-	-
Reakcje w miejscu podania*		0	0	0	0
TRAEs		0	0	0	0
Przerwanie leczenia		1	1	1	0
Reakcje w miejscu podania		32	46	554	5,6
Niewytypowane AEs	Ogółem	56	80	295	3,0
	TRAEs	3	4	4	0
Obecność przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH		0	0	0	0
Reakcje anafilaktyczne		0	0	0	0
Zakażenia wirusem HIV, HBV, HCV		0	0	0	0
Zgony		0	0	0	0

Odnotowano 1 przypadek zawału mięśnia sercowego w grupie C1-INH 60 IU SC, niezwiązanego z leczeniem

* Dane z rejestru badań klinicznych Clinicaltrials.gov

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem;

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; E – liczba zdarzeń, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV - ludzki wirus upośledzenia odporności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; RRA – współczynnik rate ratio, obliczany jako RRA= liczba zdarzeń/pacjento-lata; SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – safety population; SD – odchylenie standardowe; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

W otwartym badaniu COMPACT-OLE (w fazie przedłużonej badania COMPACT) u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę C1-INH 60 IU SC w ciągu 146 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 83% pacjentów, współczynnik RRA (liczba zdarzeń/pacjento-lata) wyniósł 8,5. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% pacjentów, RRA wyniósł 0,1. Reakcje w miejscu podania zaobserwowano u 46% pacjentów, RRA=5,6. Nie odnotowano zgonów, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH, reakcji anafilaktycznych, zakażenia wirusem HIV, HBV, HCV.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

[Redacted text block]

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Berinert 2000/3000

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zapalenie nosogardzieli oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia¹⁷. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/10$) to: nadwrażliwość, świąd, wysypka i pokrzywka, zawroty głowy.

URPL/EMA/FDA

Na stronie URPL odnaleziono zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych dotyczące leku Berinert¹⁸ dla populacji pediatrycznej. Dokument obejmował także bezpieczeństwo jego stosowania. Obie dawki produktu (40 j.m./kg i 60 j.m./kg) były dobrze tolerowane i miały korzystny poziom bezpieczeństwa (podawane sc dwa razy w tygodniu). Nie przedstawiono dowodów na istnienie zależności pomiędzy stosowaną dawką, a profilem bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, rumień i zasinienie). Większość AEs miało łagodne nasilenie i ustępowało w ciągu 24 godzin od ich wystąpienia. Żadne z AE nie zostało ocenione jako poważne (tj. SAE) i w żadnym przypadku nie doprowadziło do przerwania badania, wszystkie zostały ocenione jako niezwiązane z leczeniem.

Na stronie EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berinert.

Na stronie FDA odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Haegarda¹⁹. Opisane działania niepożądane obejmowały: miejsce wstrzyknięcia, reakcje alergiczne, nadwrażliwość, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zawroty głowy wystąpiły u 4% pacjentów leczonych preparatem Haegarda.

4.3. Komentarz Agencji

W badaniu RCT COMPACT wykazano, że ludzki inhibitor C-1 esterazy (C1-INH) stosowany podskórnie w długoterminowej profilaktyce jest lekiem skutecznym w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszania liczby napadów HAE, a wyniki fazy przedłużonej COMPACT-OLE wskazują, że takie leczenie jest bezpieczne.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, tj. lanadelumabem. Porównanie pośrednie przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Fridman 2020 wydaje się wskazywać na porównywalną skuteczność C1-INH i LANA, cechuje się jednak licznymi ograniczeniami, głównie wynikającymi z heterogeniczności badań COMPACT i HELP.

¹⁷ Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, odczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, wyciek w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, blizna w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia. [ChPL Berinert 2000/3000]

¹⁸ http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_46_work-sharing/Berinert_Art.46_12_2018.pdf [data dostępu: 3.03.2023 r.]

¹⁹ Nazwa handlowa produktu leczniczego Berinert obowiązująca w USA. Haegarda została zarejestrowana przez FDA we wskazaniu do rutynowej profilaktyki w zapobieganiu napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i dorosłych pacjentów. <https://www.fda.gov/media/105611/download> [data dostępu: 3.03.2023 r.]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była: *ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert 2000, Berinert 3000) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych () z niedoborem inhibitora C1-esterazy.*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dla porównania z lanadelumabem przeprowadzono również analizę konsekwencji kosztów.

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję porównano z terapią lanadelumabem (produkt leczniczy Takhzyro) również podawanym podskórnym oraz z leczeniem doraźnym (tj. brakiem profilaktyki długoterminowej).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, gdyż wg wnioskodawcy koszty ponoszone przez pacjentów są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego na realizację programu lekowego.

Horyzont czasowy

Dla analizy użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy ().

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny przygotowany w oparciu o założenia opublikowane w raporcie amerykańskiego instytutu ICER 2018²⁰. Horyzont czasowy w modelu podzielono na sześciomiesięczne cykle, których długość odpowiada jednemu cyklowi terapii Berinert 2000/3000. ()

²⁰ Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value, Final Evidence Report, Institute for Clinical and Economic Review, https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf



Rycina 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 5 i 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

W modelu wnioskodawcy uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów wg badania COMPACT (C1-INH vs PLC) i badania HELP (LANA vs PLC).



Parametry przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Parametry skuteczności klinicznej uwzględnione modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Nasilenie ataków HAE przyjęto wg danych z wielośrodkowego, obserwacyjnego rejestru Riedl 2016 przeprowadzonego w latach 2010-2014 w 30 stanach USA oraz 7 krajach europejskich u pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę C1-INH (uwzględniono ataki z określonym poziomem nasilenia ataku, stanowiące 86,5% wszystkich ataków odnotowanych w rejestrze).

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe parametry kliniczne przyjęte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 19. Zestawienie parametrów i założeń klinicznych przyjętych w modelu AE wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie	Źródło
Charakterystyka wyjściowa				
Wiek	39,8	-	-	badania COMPACT i HELP
Odsetek kobiet	68,4%	-	-	
Masa ciała [kg]			Przyjęto skrajne wartości na podstawie \pm SD	
Częstość ataków/miesiąc			Na podstawie minimalnej i maksymalnej wartości obserwowanej dla poszczególnych interwencji w okresie	
Nasilenie ataków				
Atak łagodny	36,6%	-	-	Riedl 2016
Atak umiarkowany	46,2%	-		
Atak ciężki	17,2%	-		
Śmiertelność				
Śmiertelność	Śmiertelność naturalna	-	-	Tablice trwania życia w Polsce 2020

Skróty: SD – odchylenie standardowe

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce ataków HAE
- koszty obsługi programu lekowego [redacted],
- koszty leczenia doraźnego ataków HAE (uwzględniono leki: Ruconest, Icatibant Accord, Icatibant Medical Valley, Icatibant Zentiva, Ikatybant Ranbaxy, Firazyr, Berinert 500 oraz Berinert 1500),
- koszty opieki medycznej w leczeniu doraźnym ataków HAE.

W związku z faktem, iż zgodnie z badaniem COMPACT profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii jest porównywalny z placebo (w badaniu nie odnotowano przypadków zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono dodatkowych kosztów, jak i efektów zdrowotnych związanych z występowaniem tych zdarzeń.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka [redacted]

Tabela 20. Koszty produktu leczniczego Berinert 2000/3000

Produkt	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	CHB dla NFZ z RSS [zł]
Berinert 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Berinert 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, IU – jednostka międzynarodowa, PO – poziom odpłatności, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania,

Zalecana dawka ludzkiego inhibitora C1-esterazy to 60 IU/kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni), w postaci wstrzykiwań podskórnych [redacted]

Tabela 21. Koszt terapii produktem leczniczym Berinert 2000/3000

Cykl	Dawkowanie	Liczba podań na cykl 6-mies.	% pacjentów	Koszt/cykl (zł)*	
				Z RSS	Bez RSS
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Koszt lanadelumabu przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 roku, ponieważ wnioskodawca nie odnalazł żadnych danych dotyczących potencjalnego instrumentu dzielenia ryzyka dla tego leku. Dawkowanie w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z ChPL Takhzyro (300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie), [REDACTED]

Tabela 22. Koszt terapii lanadelumabem (wg ChPL Takhzyro)

Cykl	Dawkowanie	Liczba podań na cykl 6-mies.	% pacjentów	Koszt/cykl (zł)*
Analiza podstawowa				
1. i kolejne cykle	300 mg /2 tyg.	13,04	100%	897 771
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

* koszt przyjęty wg CHB leku Takhzyro równej 68 870,09 zł (wg Obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2022 r.)

Podsumowanie pozostałych założeń kosztowych przyjętych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy oraz aneksie do AE).

Tabela 23. Założenia kosztowe przyjęte w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie / źródło
Obsługa programu lekowego			Koszt, przy założeniu samodzielnego podania leku u 70,91% wg publikacji Piotrowicz-Wójcik 2020
Koszt leczenia doraźnego ataków HAE	Dla ramiona: C1-INH SC: 2 862,58 zł LANA 300 mg: 4 797,05 zł	Dla ramiona: C1-INH SC: 2 853,02 zł LANA 300 mg: 2 853,02 zł	W oparciu o alternatywny odsetek pacjentów wymagających zastosowania leczenia ratunkowego w badaniach COMPACT i HELP
Koszty opieki medycznej – atak	208,15	105,84	W oparciu o alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna na podstawie założeń przyjętych w publikacji Aygören-Pürsün 2014

Skróty: C1-INH SC - ludzki inhibitor C1-esterazy podawany podskórnie, HAE - wrodzony obrzęk naczynioruchowy, LANA – lanadelumab,

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy, podobnie jak w analizach ekonomicznych dla lanadelumabu (AWA Takhzyro 2020, raport NICE 2019) czy raporcie ICER 2018, wartości bazowe użyteczności dla populacji zdrowej oparto na danych z publikacji Nordenfelt 2014. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności z publikacji Aygören-Pürsün 2016. Uwzględniono obniżenie wartości użyteczności zależne od wieku chorych (co 10 lat). W modelu przyjęto, że atak łagodny/umiarkowany trwa 1 dzień, a atak ciężki 2 dni.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość użyteczności	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Użyteczność w czasie pomiędzy atakami	0,825	0,722
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem	-0,02205	-
Obniżenie użyteczności związane z atakami w poprzednim cyklu	-0,0043	-
Obniżenie użyteczności podczas napadu łagodnego	-0,070	-0,091
Obniżenie użyteczności podczas napadu umiarkowanego	-0,369	-0,255
Obniżenie użyteczności podczas napadu ciężkiego	-0,486	-0,642

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki podstawowej analizy kosztów konsekwencji (CCA)

Parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie doraźne	C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie doraźne
Koszt leków w PL [zł]						
Efekt [QALY]						
CUR [zł/QALY]						

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej CUA (perspektywa NFZ)

Parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie dorażne	C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie dorażne
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]

Zestawienie kosztów konsekwencji dla analizy podstawowej wskazuje, że największą część kosztów dla produktów Berinert SC i Takhzyro stanowią koszty leków stosowanych [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie produktu Berinert 2000/3000 w miejsce lanadelumabu lub leczenia dorażnego [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku dla analizy CUA, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog²³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości progowe [redacted]

Tabela 27. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktu Berinert 2000/3000

Produkt	Cena progowa [zł]	
	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie dorażne
Berinert 2000	[redacted]	[redacted]
Berinert 3000	[redacted]	[redacted]

W związku z tym, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem (lanadelumabem) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W perspektywie płatnika publicznego oszacowane ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt lanadelumabu [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

²³ 175 926 zł/QALY

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 15 alternatywnych scenariuszy analizy (szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 8.3). Testowano następujące parametry: masa ciała pacjentów, wyjściowa liczba, zmniejszenie częstości oraz czas trwania ataków HAE, dawkowanie leków, koszt obsługi PL, koszt leczenia ratunkowego, użyteczności czy wartość stóp dyskontowych.

Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że zastosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy w leczeniu profilaktycznym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego dla większości zmienianych parametrów w porównywaniu do lanadelumabu oraz dla wszystkich parametrów w leczenie dorażne.

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miały zmiany:

- dla porównania z lanadelumabem:

[Redacted text]

- o [Redacted text]

- dla porównania z leczeniem dorażnym:

[Redacted text]

- o [Redacted text]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również analizę probabilistyczną (1000 symulacji). Wyniki PSA (wariant z RSS) dla porównania C1-INH vs LANA wskazują, że ok. [Redacted text]

[Redacted text] Dla porównania z leczeniem dorażnym (z uwzględnieniem RSS) [Redacted text].

Poniżej przedstawiono wyniki PSA w postaci wykresu dla porównania wnioskowanej terapii z lanadelumabem (z uwzględnieniem RSS).



Rysunek 4. Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	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	Analizowaną interwencję porównano z terapią lanadelumabem (produkt Takhzyro) oraz z leczeniem doraźnym (tj. brakiem profilaktyki długoterminowej).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, ze względu na proponowany sposób finansowania (w ramach programu lekowego) i znikome koszty ponoszone przez pacjenta związane z leczeniem napadów HAE.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Ze względu na brak bezpośredniego porównania skuteczności wnioskowanej terapii z lanadelumabem, model ekonomiczny oparto o
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni (). horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 14)

1.

Komentarz analityka Agencji:

Zdaniem analityków Agencji

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modeluOgraniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. *Z uwagi na fakt, iż dawkowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy uzależnione jest od masy ciała pacjenta, co przy wysokich kosztach oraz niewielkich różnic w efektach pomiędzy C1-INH a lanadelumabem jakiegokolwiek zmiany w dawkowaniu powodują znaczne wahania wyników.*

Komentarz analityka Agencji:

W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do problemu zużycia pełnych opakowań leku. Wg ChPL Berinert 2000/3000: „po rekonstytucji stabilność fizyko-chemiczna jest zachowana przez 48 godzin w temperaturze pokojowej (maks. 30°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz z uwagi na to, że Berinert nie zawiera środków konserwujących, produkt po rekonstytucji powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie został natychmiast podany, czas przechowywania w temperaturze pokojowej nie może przekroczyć 8 godzin.”

W związku z założeniem AE wnioskodawcy, iż 100% pacjentów będzie przyjmowało wnioskowany lek w domu, w modelu należy wziąć pod uwagę zużycie niepełnych opakowań leku podczas każdego podania, co podniosłoby koszty po stronie wnioskowanej terapii (

Komentarz analityka Agencji:

Analitycy Agencji

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

”. Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazywali na dobrą dotychczasową tolerancję lanadelumabu, a także na możliwość podawania tego leku tylko raz w miesiącu, a nie 2-krotnie w ciągu każdego tygodnia, jak ma to miejsce w przypadku wnioskowanej terapii.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 10 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowych.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie odnalazł badań dotyczących skuteczności profilaktyki długoterminowej produktami do podania podskórnego, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 3 analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (CADTH 2019, ICER 2018 i Graham 2017).

W analizach ICER 2018 oraz CADTH 2019 ocenianą interwencją były produkty Cinryze (inhibitor C1-esterazy), Takhzyro (lanadelumab) oraz Berinert SC (nazwa handlowa w Ameryce Pn. - Haegarda), natomiast w publikacji Graham 2017 oceniono jedynie koszty stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy. We wszystkich odnalezionych analizach ocenianą terapię porównano z doraźnym leczeniem ataków HAE, natomiast nie przeprowadzono porównania Berinert SC vs Takhzyro. Wyniki analiz potwierdziły wnioski niniejszej analizy, że leczenie z zastosowaniem produktu Berinert SC jest opcją droższą i jednocześnie bardziej skuteczną w porównaniu do braku leczenia profilaktycznego. Jedynie w publikacji CADTH podano wartość ICUR dla porównania wnioskowanej terapii z brakiem profilaktyki i wyniosła ona ok. 6,1 mln dolarów (ok. 28 mln zł) za QALY.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł żadnych informacji dotyczących instrumentu dzielenia ryzyka związanego z refundacją komparatora, czyli produktu leczniczego Takhzyro (w modelu przyjęto cenę opakowania wg Obwieszczenia MZ 68 870,09 zł),

Tabela 30. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów oraz analizę użyteczności kosztów, w której zastosowanie produktu Berinert 2000/3000 porównano z terapią lanadelumabem podawanym podskórnie (produkt leczniczy Takhzyro) oraz z leczeniem doraźnym, czyli brakiem profilaktyki długoterminowej w populacji chorych na nawracający wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE).

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie produktu Berinert 2000/3000 w miejsce lanadelumabu lub leczenia doraźnego

Głównym ograniczeniem analizy jest

W opinii analityków Agencji



Dodatkowo w związku z przyjętym założeniem, iż 100% pacjentów będzie przyjmowało leki w domu, w modelu nie wzięto pod uwagę zużycia niepełnych opakowań wnioskowanego leku podczas każdego podania, co zwiększyłoby koszty po stronie wnioskowanej technologii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministerstwo Zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert 2000, Berinert 3000) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu atakom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych () z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023-2025).

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią pacjenci powyżej 12 roku życia () z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub typu II.

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą 2 scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak finansowania produktów Berinert 2000/3000 (). Założono, że lanadelumab w analizowanym horyzoncie czasowym przejmie docelowo wszystkie udziały pacjentów stosujących leki dostępne w aptece w ramach leczenia doraźnego HAE;
- nowy, w którym założono rozpoczęcie refundacji produktów Berinert 2000/3000 () od 1 stycznia 2023 roku. Założono, że pacjenci leczenia zapobiegawczo () będą otrzymywać lek Takhzyro lub Berinert 2000/3000, natomiast pacjenci, () otrzymają leczenie doraźne w przypadku wystąpienia ataku HAE. Uwzględniono stopniowe przejście rynku leczenia ratunkowego zarówno przez Takhzyro, jak i Berinert 2000/3000, aż do jego całkowitego przyjęcia w 2025 roku.

W obu scenariuszach założono stopniowy wzrost populacji docelowej () według tempa wejścia pacjentów w innych programach lekowych dotyczących chorób rzadkich. Przyjęto założenie, że wprowadzenie refundacji Berinert 2000/3000 ()

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią:

- pacjenci z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub typu II;

- pacjenci powyżej 12 roku życia, [redacted];
- [redacted]

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał prognozowaną liczbę pacjentów z kodem rozpoznania głównego D84.1 (*Zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1*) opartą na danych NFZ z lat 2015-2021. Pominięto rok 2020 ze względu na sytuację pandemiczną i zauważalny spadek świadczeń, który nie wynikał z choroby podstawowej. Dane NFZ ekstrapolowano na analizowany okres wykorzystując rozkład logarytmiczny danych z lat 2015-2019. Ekstrapolację wg rozkładu liniowego wykorzystano w scenariuszu analizy wrażliwości.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Prognoza liczby pacjentów z rozpoznaniem D84.1 na podstawie danych z lat 2015-2021 – trend logarytmiczny

Populacja	2017	2018	2019	2020	2021	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z udzielonym świadczeniem wg kodu rozpoznania głównego D84.1	330	332	374	338	444	444	463	482

Następnie ograniczono liczbę chorych na HAE, do chorych spełniających określone kryteria włączenia do programu lekowego. Udział chorych z HAE > 12 roku życia (90%) określono na podstawie analizy wpływu na budżet z AWA Takhzyro 2020. Dodatkowo założono, że liczba chorych na objawowy HAE ≥ 12 roku życia to 100% pacjentów chorych na HAE ≥ 12 roku życia.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności populacji docelowej przyjętych w wariantcie podstawowym w analizowanym horyzoncie czasowym. Wnioskodawca założył, że w oszacowanej populacji znajdują się również [redacted], jednak nie wyodrębnił dokładnej wielkości tej grupy.

Tabela 32. Prognoza liczebność populacji docelowej (wariant podstawowy)

Wariant podstawowy	Odsetek	I rok	II rok	III rok
Prognozowana liczba chorych na HAE w latach 2023 – 2025	-	444	463	482
Liczba chorych na HAE ≥ 12 roku życia	90%	400	417	434
Liczba chorych na objawowy HAE ≥ 12 roku życia	100%	400	417	434
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozując liczebność populacji w wariantcie minimalnym wnioskodawca wykorzystał trend logarytmiczny danych NFZ o liczbie pacjentów z udzielonym świadczeniem dla rozpoznania D84.1, ale w ekstrapolacji oprócz lat 2015-2019 uwzględnił również rok 2020. Natomiast w wariantcie maksymalnym do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów chorych na HAE wykorzystano dane epidemiologiczne pochodzące z publikacji Stobiecki 2016 (dane epidemiologiczne w Polsce z Krakowskiego Centrum Leczenia HAE od roku 1984 do 2016). Zarówno w wariantcie minimalnym, jak i maksymalnym liczbę chorych na HAE ≥ 12 roku życia oraz [redacted] przyjęto identycznie jak w wariantcie podstawowym.

Udziały w rynku

Tempo wejścia pacjentów [redacted] w modelu BIA oszacowano na podstawie danych historycznych dotyczących programów lekowych dla innych chorób rzadkich [redacted]

Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl>) z lat 2017-2020 oraz ze sprawozdań NFZ za pierwsze półrocze 2021 roku.

Prognozowane przez wnioskodawcę tempo wejścia oraz liczbę pacjentów wchodzących do przedstawiono na wykresie poniżej.

Tabela 33. Tempo wejścia pacjentów w poszczególnych półroczach analizowanego okresu*

* stan aktualny oznacza rok 2022

W celu oszacowania udziałów produktów leczniczych Berinert 2000/3000 i Takhzyro

. Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 34. Prognozowane udziały technologii medycznych w scenariuszu nowym (analiza podstawowa)

Scenariusz podstawowy	I rok		II rok		III rok	
	I poł.	II poł.	I poł.	II poł.	I poł.	II poł.
Berinert 2000/3000						
Takhzyro						
Leczenie ratunkowe*						

**Rysunek 5. Udział poszczególnych technologii medycznych w scenariuszu nowym (analiza podstawowa)**

Jedynie w wariancie maksymalnym analizy wnioskodawcy założono inne niż w wariancie podstawowym udziały w rynku produktów Berinert 2000/3000

Tabela 35. Prognozowane udziały produktów Berinert 2000/3000 w wariancie maksymalnym

Udział Berinert 2000/3000	I rok		II rok		III rok	
	I poł.	II poł.	I poł.	II poł.	I poł.	II poł.
Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■

Prognozowaną przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej stosującej poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym oraz nowym analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wielkość populacji docelowej stosującej poszczególne terapie (analiza podstawowa)

Liczba pacjentów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Berinert SC	■	■	■	■	■	■
Takhyzo	■	■	■	■	■	■
Wyłącznie leczenie ratunkowe	■	■	■	■	■	■

Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków ■ ,
- koszty leczenia ratunkowego związanego z występowaniem ataków HAE,
- koszty monitorowania leczenia doraźnego i w ramach programu lekowego,
- koszty podania/wydania leków w programie lekowym).

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz rozdz. 6 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)	III rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

* [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [redacted].

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]						
Koszty pozostałe [mln PLN]						
Koszty sumaryczne [mln PLN]						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]						
Koszty pozostałe [mln PLN]						
Koszty sumaryczne [mln PLN]						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]						
Koszty pozostałe [mln PLN]						
Koszty sumaryczne [mln PLN]						

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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	Szacunki dotyczące populacji oparto na danych NFZ z lat 2015-2021 dotyczących liczby pacjentów z kodem rozpoznania D84.1 sprawozdawanym jako główny. Analitycy Agencji otrzymali dane NFZ, z których wynika, że [redacted] leczeni są również pacjenci z kodem D.84.1 sprawozdawanym jako kod współwystępujący, których nie uwzględniono w szacunkach wnioskodawcy. Ograniczenia analizy związane z oszacowaną populacją docelową opisano w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, zakładając rozpoczęcie refundacji od 2023 roku.
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	[redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	W analizach przyjęto 90% odsetek pacjentów z HAE \geq 12 lat, natomiast wg danych NFZ (dot. pacjentów z rozpoznaniem D.84.1) wynika, że odsetek takich pacjentów jest bliższy 70-75% (szczegóły w rozdz. 3.3), zatem to założenie wnioskodawcy jest konserwatywne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określona we wniosku roczna wielkość dostaw w pierwszym i drugim roku refundacji nie jest wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek oszacowanego przez wnioskodawcę nawet w wariancie minimalnym. Dodatkowo w AWB wnioskodawca nie uwzględnił zużycia niepełnych opakowań wnioskowanego leku podczas każdego podania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	W ramach AWB wnioskodawca nie wyjaśnił założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

1. Potencjalnym ograniczeniem analizy jest trudność z oszacowaniem populacji docelowej, dlatego posłużono się najbardziej aktualnymi i wiarygodnymi danymi NFZ. Niemniej jednak z powodu dostępności innych danych

epidemiologicznych dotyczących HAE w Polsce testowano je w analizie wrażliwości i analizie wariantów skrajnych.

Komentarz analityków:

W ramach szacowania populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów z kodem rozpoznania D84.1 (*Zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1*) sprawozdawanym jako kod współwystępujący. Wg danych NFZ otrzymanych przez analityków Agencji, pacjenci tacy są leczeni [REDAKTOWANE], a pominięcie takich chorych powoduje niedoszacowanie populacji docelowej o nawet 29% (tyle w 2022 roku wynosił odsetek pacjentów z rozpoznaniem D84.1 sprawozdawanym jako współwystępujące). Jednocześnie z danych NFZ otrzymanym przez analityków Agencji wynika, że wśród pacjentów z rozpoznaniem D84.1 blisko 30% stanowią pacjenci poniżej 12 lat, natomiast wnioskodawca w swojej analizie założył ten odsetek na poziomie 10%, co powoduje przeszacowanie populacji docelowej.

2. Kolejnym ograniczeniem jest określenie tempa wejścia pacjentów do programu lekowego oraz udział Berinert 2000/3000 i Takhzyro [REDAKTOWANE]. Struktura udziałów w rynku poszczególnych produktów i tempo wejścia pacjentów do programu lekowego została oparta na najbardziej aktualnych danych zebranych przez NFZ dotyczących programów lekowych w innych chorobach rzadkich. W celu zmniejszenia niepewności w tych oszacowaniach, zdecydowano się na uwzględnienie ich w analizie wrażliwości i analizie wariantów skrajnych. Takie rozwiązanie pozwala zwiększyć precyzyjność oszacowania wydatków na finansowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000.

Komentarz analityków:

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali, że liczba pacjentów [REDAKTOWANE]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała:

- Alternatywne oszacowanie populacji docelowej (przyjęto stały roczny przyrost nowych chorych na HAE na poziomie 23,8 pacjentów/rok);
- Alternatywne tempo wejścia pacjentów do programu (przyjęte w scenariuszach min-max);
- Alternatywne wartości udziałów pacjentów [REDAKTOWANE];

W wariacie minimalnym przyjęto:

- oszacowaną populację docelową na podstawie danych NFZ z lat 2015-2020;
- minimalne tempo wejścia pacjentów do [redacted] oraz minimalne wartości udziałów produktów leczniczych Berinert SC i Takhzyro [redacted]

Natomiast w wariacie maksymalnym przyjęto:

- oszacowaną populację na podstawie danych epidemiologicznych;
- maksymalne tempo wejścia pacjentów do programu lekowego [redacted] oraz maksymalne wartości udziałów produktów leczniczych Berinert SC i Takhzyro [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla wariantu minimalnego (z uwzględnieniem RSS), wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Berinert 2000/3000 prognozowane wydatki NFZ [redacted]

W przypadku scenariusza nieuwzględniającego RSS w wariacie minimalnym prognozowane wydatki NFZ [redacted]

W przypadku pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości (z RSS) największy wpływ na wydatki płatnika publicznego miał scenariusz uwzględniający [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł informacji dotyczących instrumentu podziału ryzyka związanego z refundacją komparatora, czyli produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), [redacted]

Tabela 40. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji [redacted]

Inkrementalne koszty sumaryczne	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	III rok [mln PLN]
Wielkość populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych [redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Berinert 2000/3000, jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu atakom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych () z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Wg szacunków wnioskodawcy lek

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktów Berinert 2000/3000 spowoduje wzrost

W oszacowanym przez wnioskodawcę wariantcie minimalnym prognozowane wydatki NFZ

W przypadku scenariuszy analizy wrażliwości (z RSS) największy wpływ na wydatki płatnika publicznego odnotowano uwzględniając

Głównym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w obliczeniach AWB

Ponadto w AWB, podobnie jak w analizie ekonomicznej, wnioskodawca nie uwzględnił wyższych kosztów po stronie wnioskowanej terapii wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leku Berinert 2000/3000 podczas każdego podania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie wykorzystujące wygaśnięcie wyłączności rynkowej leków, w przypadku których w najbliższym czasie dojdzie do wygaśnięcia ochrony patentowej²⁶. W oszacowaniach założono utratę wyłączności rynkowej produktu [REDACTED]

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku, jego urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją. Oznacza to, że po wygaśnięciu okresu wyłączności, generowane są oszczędności dla płatnika wynikające z obniżenia urzędowej ceny zbytu netto o 25%²⁸ (AR wnioskodawcy, rozdz. 3). W celu oszacowania potencjalnych oszczędności, wykorzystano dane z raportów refundacyjnych w latach 2017-2021²⁹. Prognozowane przez wnioskodawcę w latach 2023-2025 roczne oszczędności dla płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41 Prognozowane roczne oszczędności (analiza podstawowa wnioskodawcy)

Substancja czynna	Obniżka ceny	Oszczędność w skali roku [mln PLN]		
		2023	2024	2025
[REDACTED]	25%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

²⁶ na podstawie danych EMA [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section)

²⁸ według przepisów ustawy z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

²⁹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> dane z dnia 31.01.2022 r.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Profesor Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii nie zgłosiła uwag do programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” załączonego do zlecenia MZ dotyczącego refundacji i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Berinert. Profesor Karina Jahnz-Różyk, w

Ponadto Profesor uznała, że w programie powinna być również zapisana możliwość zmiany terapii ludzkim inhibitorem C1-esterazy na lanadelumab, zaznaczając, że *znaczenie może mieć częstotliwość podawania leku (w przypadku inhibitora C1- esterazy 2x w tygodniu podskórnie).*

Profesor Ewa Czarnobiliska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii zgłosiła uwagę dotyczącą

Profesor Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich przedstawił uwagi odnoszące się do dawkowania leków w programie oraz badań wykonywanych w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia. Ekspert zaznaczył, że w przypadku lanadelumabu (Takhzyro) zmiany wymaga zapis „w przypadku tych z małą masą ciała, należy rozważyć ...”, ponieważ według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) określenie „mała masa ciała” oznacza urodzenie dziecka z masą ciała <2500 g. Ekspert wskazał, że: *w przypadku monitorowania terapii preparatem Berinert - ludzki inhibitor C1 – esterazy monitorowanie terapii należy poszerzyć o ocenę czynności wątroby i o ocenę układu krzepnięcia (ryzyko zmian zatorowo – zakrzepowych), a w*

Ponadto Profesor Walczak w swoim stanowisku zaopiniował, że w programie powinna być również możliwość

Do pozostałych zapisów programu lekowego eksperci nie zgłosili uwag.

Należy zwrócić uwagę, że na etapie uzgadniania projektu lekowego Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą do Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, prof. Kariny Jahnz-Różyk,

Treść programu lekowego załączonego do wniosku porównano także z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.122 dla lanadelumabu. W programie lekowym załączonym do wniosku MZ w ramach kryteriów wyłączenia (pkt. 1.2) dopisano informację, iż:

Ponadto, należy zaznaczyć, że porównanie programu lekowego załączonego do analiz wnioskodawcy oraz programu lekowego załączonego do zlecenia MZ pozwoliło zweryfikować różnice w zakresie: kryteriów wyłączenia z leczenia lanadelumabem (pkt 1.2), określenia czasu trwania leczenia lanadelumabem w programie

(pkt.1.3), kryteriów kwalifikacji leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy (pkt. 2.1.1), [redacted]
 [redacted], określenia czasu leczenia w programie ludzkim inhibitorem C1-esterazy (pkt. 2.4),
 monitorowania leczenia lanadelumabem (pkt 1.2) oraz monitorowania leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy
 (pkt.2.2). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i analizami wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Berinert 2000/3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <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/> oraz <http://www.pcodr.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 10.02.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Berinert, Haegarda. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania Berinert 2000 ze środków publicznych w krajach UE i EFTA³⁰

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Tabela 44. Warunki finansowania Berinert 3000 ze środków publicznych w krajach UE i EFTA³¹

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

³⁰ Według informacji wnioskodawcy [REDAKTED]

³¹ Według informacji wnioskodawcy [REDAKTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 29.11.2022 r., znak PLR.4500.421.2022.22.KKL oraz PLR.4500.420.2022.22.KKL (data wpływu do AOTMiT 29.11.2022 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. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017,
- Berinert 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048

Według ChPL Berinert 2000/3000 Berinert do wstrzykiwań podskórnych jest wskazany do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Problem zdrowotny

Obrzęk naczynioruchowy (AE) – to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, spowodowany rozluźnieniem połączeń komórkowych w naczyniach przez wazoaktywne mediatory. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000.

Według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie D84.1 Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 496, w tym 350 (ok. 71%) to pacjenci w wieku ≥ 12 lat. Wg tych danych programem lekowym B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku objętych zostało 16 pacjentów.

Wg ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych szacowana liczba pacjentów w Polsce z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II w wieku ≥ 12 lat to od 350 do 430 chorych, a liczba nowych zachorowań na HAE to kilkanaście przypadków rocznie. Szacowana przez ekspertów liczba pacjentów z HAE spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy w ramach wnioskowanego PL będzie wynosić 15-50 osób, natomiast liczba leczonych pacjentów wnioskowaną technologią w PL będzie rocznie wynosić od 2 do 6 rocznie. Wg prof. K. Jahnz-Różyk wnioskowaną technologią, w przypadku objęcia jej refundacją,

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE, oprócz ocenianej interwencji, tj. ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH), wskazują lanadelumab i berotralstat (lek aktualnie niedostępny w Polsce).

Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, z tym, że są one . Wytyczne międzynarodowe WAO/EAACI 2021 nie rekomendują leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy, w długoterminowej profilaktyce HAE.

Obecnie w Polsce w leczeniu zapobiegawczym u chorych z nawracającymi napadami HAE, w ramach programu lekowego B.122 refundowany jest jedynie lek Takzyro (lanadelumab). We wnioskowanym wskazaniu zarejestrowane są jeszcze dwa inne leki: Cinryze (ludzki inhibitor C1-esterazy), stosowany dożylnie w leczeniu i zapobieganiu przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej z HAE) oraz Orladeyo (berotralstat), stosowany doustnie w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat). Produkty te są obecnie niedostępne i nier refundowane w Polsce. Zatem komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej jest lek Takzyro (lanadelumab).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją dotyczące profilaktyki długoterminowej HAE:

- badanie COMPACT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE;
- badanie HELP oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu (LANA) w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE;

Ponadto włączono badanie COMPACT-OLE stanowiące fazę otwartą badania randomizowanego COMPACT oceniającą długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo podskórnego (sc) stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE.

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono także wyniki porównania pośredniego C1-INH vs LANA pochodzące z doniesienia konferencyjnego Fridman 2020 oraz z raportu European Medicines Agency (EMA) 2018, a także przywołano raport The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018, w którym autorzy odstąpili od wykonania ilościowego porównania pośredniego.

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono trzy publikacje dotyczące skuteczności praktycznej, z czego w niniejszym raporcie przedstawiono tylko badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu

W badaniu COMPACT dla porównania C1-INH 60 IU SC vs PLC w 14-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, niższy odsetek pacjentów z ciężkimi napadami HAE, brak napadów HAE w obrębie krtani, poprawę jakości życia wg EQ-5D VAS. W grupie C1-INH 60 IU SC średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo odnotowano u 84% pacjentów, natomiast zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$ względem placebo zaobserwowano u 90% pacjentów. W grupie C1-INH 60 IU SC nie wystąpiły napady HAE w obrębie krtani, podczas gdy w grupie PLC wystąpiły u 20% pacjentów.

W badaniu HELP dla porównań LANA 300 mg/2wk vs PLC oraz LANA 300 mg/4wk vs PLC w 26-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, wyższą odpowiedź na leczenie (wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 50%, 70% i 90% względem okresu run-in), wyższy odsetek pacjentów bez napadów HAE. Różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów, u których wystąpiły napady w obrębie krtani nie osiągnęły istotności statystycznej (LANA 300 mg/2wk: 11%, LANA 300 mg/4wk: 3%, PLC: 20%).

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w publikacji Fridman 2020 wskazywały na zbliżoną skuteczność C1-INH SC i LANA w zakresie względnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem PLC oraz występowania przewagi C1-INH SC nad LANA w zakresie redukcji bezwzględnej. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę na ograniczenia przeprowadzonego porównania, wynikające z dużej heterogeniczności badań COMPACT i HELP.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu COMPACT dla porównania C1-INH 60 IU SC vs PLC w 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH.

W badaniu COMPACT zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 70% pacjentów z grupy C1-INH 60 IU SC i u 71% pacjentów z grupy PLC, w grupie C1-INH 60 IU SC nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie PLC wystąpiły u 2% pacjentów.

W otwartym badaniu COMPACT-OLE (w fazie przedłużonej badania COMPACT) u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę C1-INH 60 IU SC w ciągu 146 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 83% pacjentów, współczynnik RRA (liczba zdarzeń/pacjento-lata) wyniósł 8,5. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% pacjentów, RRA wyniósł 0,1. Reakcje w miejscu podania zaobserwowano u 46% pacjentów, RRA=5,6. Nie odnotowano zgonów, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH, reakcji anafilaktycznych, zakażenia wirusem HIV, HBV, HCV.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu Berinert 2000/3000 w miejsce lanadelumabu lub leczenia doraźnego

Ponieważ w swoich obliczeniach wnioskodawca

Ponadto ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu efektu „wastage”, czyli zużycia niepełnych opakowań wnioskowanego leku podczas każdego podania, co dodatkowo zwiększyłoby koszty po stronie wnioskowanej technologii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktów Berinert 2000/3000 spowoduje wzrost

wydatki NFZ

natomiast w wariantcie maksymalnym

W wariantcie minimalnym prognozowane

W przypadku scenariuszy analizy wrażliwości (z RSS) największy wpływ na wydatki płatnika publicznego odnotowano uwzględniając

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej głównym ograniczeniem AWB jest

Uwagi do zapisów programu lekowego

Profesor Ewa Czarnobilska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii zgłosiła uwagę dotyczącą

Profesor Mieczysław Walczak, Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych przedstawił uwagi odnoszące się do dawkowania leków w programie oraz badań wykonywanych w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia. Profesor Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego, natomiast w opinii przesłanej na prośbę Agencji, wskazuje

Na etapie uzgadniania projektu lekowego Ministerstwo

Zdrowia, zwróciło się z prośbą do Pani Profesor o zaopiniowanie zapisów przedmiotowego programu. Do pozostałych zapisów programu lekowego eksperci nie zgłosili uwag.

Treść programu lekowego załączonego do wniosku porównano także z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.122 dla lanadelumabu. [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych,

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. Uwaga do całości analiz:		
<p>We wszystkich analizach należy uwzględnić zapisy [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa (patrz pkt 3), w zakresie komparatorów i kosztów.</p>	TAK/NIE	<p>Według wnioskodawcy: <i>We wszystkich analizach uwzględniono</i> [redacted]</p> <p><i>Do analizy dołączono dodatkowe wyjaśnienia co do spójności w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.</i></p> <p>Zdaniem analityków Agencji należy jednak podkreślić, że chociaż w ramach AWB uwzględniono [redacted]</p>
III. W ramach analizy klinicznej (AKL):		
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>b) w AKL nie odniesiono się do zasadności klinicznej [redacted]</p> <p>[redacted]</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy <i>AKL uzupełniono o dodatkowe wyjaśnienia w zakresie spełnienia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku.</i></p> <p>Zdaniem analityków Agencji należy jednak zwrócić uwagę, że w AKL nie przedstawiono dowodów dotyczących zasadności klinicznej [redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>W AKL odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego ocenianej interwencji z lanadelumabem ze względu na „rozbieżności pomiędzy badaniami COMPACT oraz HELP” (s. 88 AKL wnioskodawcy). Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w publikacji Fridman 2020 (i raporcie EMA 2018) zostały jedynie skrótowo wspomniane w kontekście „analizy wykonalności porównania pośredniego” (rozdz. 8.1 AKL wnioskodawcy) i przedstawione poza analizą główną – w załączniku 14. [redacted]</p> <p>W AKL w ramach analizy głównej należy przedstawić wyniki porównania pośredniego stanowiącego źródło danych wejściowych do modelu AE, w tym [redacted]</p> <p>W przypadku potwierdzenia braku możliwości przeprowadzenia porównania z obranym komparatorem przez ramię referencyjne, takie podejście powinno być ujednolicone w AKL i AE, a także należałoby przeprowadzić porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching adjusted indirect comparison, MAIC).</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy <i>Wyjaśniono zasadność oparcia analizy ekonomicznej na danych klinicznych</i> [redacted]</p> <p>[redacted] W AKL szerzej przedstawiono wyniki opublikowanych porównań pośrednich. Zdaniem analityków Agencji należy jednak zwrócić uwagę, że w analizach wnioskodawcy w dalszym ciągu nie ujednolicono podejścia do zasadności i wiarygodności [redacted]</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badanie COMPACT

- CSL830_3001** Protokół badania NCT01912456
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1613627/suppl_file/nejmoa1613627_protocol.pdf
- EudraCT 2013-000916-10** EUdra.CT. A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000916-10/results>
- Levy 2018** Levy D, Chiao J, Feursenger H, Craig T, Longhurst H, Cicardi M, Zuraw B, Jacobs I. Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) with Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor (C1-INH [SC]) by Anatomical Location: Results From the Phase III COMPACT Study (NCT01912456). The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018. 141;2: suppl AB45
- Li 2018** Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feursenger H, Pawaskar D, Jacobs I. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. Allergy Asthma Proc. 2018 Sep 14;39(5):365-370
- Li 2019** Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, Cicardi M, Bork K, Baker J, Lumry W, Bernstein J, Manning M, Levy D, Riedl MA, Feursenger H, Prusty S, Pragst I, Machnig T, Craig T; COMPACT Investigators. Subcutaneous C1-INH inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Aug 28;15:49
- Longhurst 2017** Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, et al.. COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1-INH inhibitor. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140
- Lumry 2017** Lumry W, Bernstein J, Cicardi M, Zuraw B, Craig T, Caballero T, Farkas H, Anderson J, Jacobs J, Riedl M, Manning M, Banerji A, Gower R. P153 Subcutaneous C1-INH inhibitor prophylaxis substantially reduces the need for rescue medications in the compact study. Annals of Allergy, Asthma, and Immunology. VOLUME 119, ISSUE 5, SUPPLEMENT, S39, NOVEMBER 01, 2017
- Lumry 2018** Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, Bernstein JA, Anderson J, Riedl MA et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep-Oct;6(5):1733-1741.e3
- NCT01912456** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912456>
- Riedl 2018** MA Riedl, J Jacobs, HH Li, DS Levy, J Chiao, H Feursenger, T MacHnig, I Pragst. Efficacy of prophylaxis with subcutaneous C1-esterase inhibitor (C1-INH) in female patients with hereditary angioedema: subgroup analysis from the COMPACT study. Allergy, 2018, 73, 614
- Tarzi 2017** M. Tarzi; M. Cicardi; B. Zuraw; T. Craig; H. Longhurst; T. Caballero; H. Farkas; I. Pragst; J. Lawo; T. Machnig. Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) attacks with subcutaneous C1-INH (SC) preparation of CSL830 in the COMPACT study: Effects on severity and attack location. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017;72; suppl 103: 597

Badanie HELP

- Banerji 2018** Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteris D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothhaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121
- Banerji 2018a** Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Lu P, Hao J, Maurer M, Li H. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in HELP study. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 12: S1-S17 (A152)
- Banerji 2019** Banerji A, Manning ME, Martinez-Saguer I, Schwartz LB, Yang WH, Peng L, Hao J, Zuraw BL. 124. Subgroup Analyses From the Phase 2 HELP Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. J Allergy Clin Immunol 2019; AB42
- Bernstein 2018** Bernstein JA, Banerji A, Schranz J, Nurse C, Riedl M, Lu P. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 HELP study. Allergy 2018; 73(S105): 134-335 (0524)

- Busse 2019** Busse PJ, Tachdijan R, Martinez-Saguer I, Lu P, Nurse C, Aygoren-Pursun E. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42
- Cicardi 2019** Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angi-oedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal
- EudraCT 2015-003943-20** Eudra.CT. HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003943-20/results>
- Jain 2019** Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the HELP study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15
- Johnston 2018** Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inh bitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): AB47(150)
- Johnston 2018a** Johnston D, Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Bernstein J, Li H, Lu P, Gower R. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 HELP study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:S36 (P166).
- Lumry 2021** Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, Lewis HB, Lu P, Devercelli G, Jain G, Maurer M; HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):1188-1198
- NCT02586805** ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805>
- Riedl 2020** Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, Lu P, Hao J, Juethner S, Lumry WR; HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2879-2887
- Zanichelli 2018** Zanichelli A, Hebert J, Soters D, Hao J, Lu P, Busse P. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the HELP study. *Allergy* 2018; 73(S105): 370-702(1429)
- Badanie COMPACT OLE**
- Bernstein 2020** Bernstein JA, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Jacobs I, Feuersenger H, Pragst I, Riedl MA. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Sep;125(3):334-340.e1
- Craig 2019** Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, Katelaris C, Sussman G, Keith PK, et al. . COMPACT Investigators. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inh bitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1793-1802.e2.
- Craig 2019a** Craig T, Zuraw B, Cicardi M, Longhurst H, Fuersenger H, Prusty S, Jacobs I. P160 LONG-TERM PROPHYLAXIS WITH SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR IN US PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA AND VERY FREQUENT ATTACKS. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. VOLUME 123, ISSUE 5, SUPPLEMENT, S31, NOVEMBER 01, 2019
- CSL830_3002** Protokół badania NCT02316353. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/53/NCT02316353/Prot_000.pdf
- EudraCT 2014-001054-42** Eudra.CT. An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001054-42/results>
- Levy 2019** Levy DS, Chiao J, Dang J, Hood C, Supina D, Feuersenger H. Patterns of on-demand medication use in patients with hereditary angioedema treated long-term with prophylactic subcutaneous C1-inh bitor. *J Drug Assess*. 2019;8(Suppl 1):42
- Levy 2020** Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, Schwartz LB, Cicardi M, Prusty S, Feuersenger H, Pragst I, Manning ME. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1-INHibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020 Sep 1;33(3):136-141
- Levy 2020a** Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, Feuersenger H, Pragst I, Reshef A. Long-term efficacy, and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Feb 4;16:8
- Lumry 2021** Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, Bernstein JA, Caballero T, Farkas H, Gower RG, Keith PK, Levy DS, Li HH, Magerl M, Manning M, Riedl MA, Lawo JP, Prusty S, Machnig T, Longhurst H; on behalf of the COMPACT Investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 15;16(1):86. doi: 10.1186/s13023-020-01658-4

- NCT02316353** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316353>
- Zuraw 2019** B. Zuraw; T. Craig; M. Cicardi; H. Longhurst; H. Feuersenger; S. Prusty; C. Katelaris. Long-term efficacy of subcutaneous c1-inhibitor in patients with hereditary angioedema and very high attack burden. Internal Medicine Journal, 2019; 49; suppl 27-28

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMG 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). doi: 10.1007/s40629-018-0088-5.
- ESID/ERN RITA 2020** Brodzki N. et al. 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.
- Konsensus Ekspertów Greve 2022** Greve, J., Kinaciyan, T., Maurer, M. et al. Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. Allergo J Int 31, 233–242 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00223-8>.
- 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. doi:10.5114/pja.2018.76680.
- PTD/PTA 2020** Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2020;7(3):162-170. doi:10.5114/pja.2020.99244.
- WAO/EAACI 2021** Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214.

Pozostałe publikacje

- AWA Takhzyro 2020** Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.3.2020. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020_takhzyro_hae_bip.pdf.
- Aygören-Pürsün 2014** Aygören-Pürsün E., et al., Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe, Orphanet Journal of Rare Diseases, 9:99, 2014
- CADTH 2019** CADTH Technology Review, Drug Therapies for the Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks, Issue: 25, 2019, <https://cadth.ca/drug-therapies-long-term-prophylaxis-hereditary-angioedema-attacks>
- ChPL Berinert 1500** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 1500 (aktualizacja: 10.2021 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 15.02.2023 r.)
- ChPL Berinert 2000** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000 (aktualizacja: 12.2021 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 15.02.2023 r.)
- ChPL Berinert 3000** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000 (aktualizacja: 12.2021 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 15.02.2023 r.)
- ChPL Berinert 500** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 500 (aktualizacja: 10.2021 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 15.02.2023 r.)
- ChPL Takhzyro** Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro (aktualizacja: 17.10.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 15.02.2023 r.)

Graham 2017	Graham C. et al., P159 Attacks avoided and cost offsets associated with subcutaneous C1-inhibitor (human) long-term prophylaxis of hereditary angioedema, Volume 119, Issue 5, Supplement, 2017
NICE 2019	NICE. Single Technology Appraisal. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [ID1268]. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878
Nordenfelt 2014	Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2014 Mar-Apr;35(2):185-90
Nordenfelt 2016	Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016 May;96(4):540-5.
Olejniczak 2021	Olejniczak K., Bręborowicz A., Nowicki R. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy mp.pl [data dostępu: 9.02.2023 r.]
Piotrowicz-Wójcik 2020	Piotrowicz-Wójcik K., Porębski G., Life-threatening laryngeal attacks in hereditary angioedema patients, <i>Otolaryngol Pol</i> 74 (2); 42-47, 2020
Riedl 2016	Riedl M. A., et al., Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data, <i>J Allergy Clin Pract</i> , 4, 963-971, 2016
Stobiecki 2016	Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. <i>Przegląd Lekarski</i> 2016;73; 12

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0. EconMed Europe Sp. z o.o., Grudzień 2021. Aktualizacja: Luty 2023.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 2.0 EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dla leku Berinert stosowanego w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Wersja 1.0. EconMed Europe Sp. z o.o., Styczeń 2022. Aktualizacja: Luty 2023.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Berinert zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.420.2022.28.MSK