



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 36/2023 z dnia 27 marca 2023 roku  
w sprawie oceny leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor  
C1-esterazy) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych  
z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku  
naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *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,*

*we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka tak, aby koszt wnioskowanej technologii był podobny do obecnie refundowanego lanadelumabu.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do założeń programu.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Wrodzony dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE), stanowiący około 2% wszystkich przypadków obrzęku naczynioruchowego (zapadalność ok. 10 przypadków na 1 mln populacji ogólnej), jest rzadką chorobą polegającą na niedoborze inhibitora C1-esterazy, blokującego aktywację układu dopełniacza. W 80-90% HAE jest wywołany upośledzenie syntezy i aktywności tego inhibitora (typ 1 HAE). Niedobór inhibitora C1-esterazy powoduje występujące samoistnie lub sprowokowane np. przez uraz, zabiegi inwazyjne, zakażenie, ciężę, poród, masywne, dobrze ograniczone, asymetryczne obrzęki tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, w tym obejmujące gardło, krtań, jelita,*

które mogą zagrażać życiu. Choroba objawia się zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Liczba chorych w Polsce z HAE szacowana jest na 350-430 osób, a kilkanaście nowych przypadków jest diagnozowanych każdego roku. W postaci ciężkiej HAE obrzęki pojawiają się średnio 2-4 razy w miesiącu i wymagają zwykle ratunkowego podawania leków, w tym inhibitora C1-esterazy dożylnie.

Osoczopochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert 2000/3000) jest lekiem zarejestrowanym w Polsce w 2018 roku, podawanym parenteralnie (najczęściej podskórnie co 3-4 dni) w celu uzupełnienia brakującego inhibitora i ustąpienia obrzęków albo zapobiegania ich powstawaniu.

Wskazanie wnioskowane jest [REDAKTOWANE] wskazanie rejestracyjne tj. Berinert 2000 i 3000 do wstrzykiwań podskórnych jest wskazany do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego HAE u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Zdefiniowano ciężki HAE jako występowanie przynajmniej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Finansowany ze środków publicznych Berinert 500/1500 nie ma rejestracji we wskazaniu profilaktyka długoterminowa napadów HAE.

Berinert 3000 nie był dotąd oceniany przez Agencję, natomiast Berinert 2000 oceniano w ramach importu docelowego u chorej z HAE w ciąży i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2023 z 6.03.2023 r.).

We wskazaniu ICD-10: D84.1 oceniano produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab), który uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji w 2020 roku. Jednak ten lek został objęty refundacją od 1. września 2021 roku jako jedyna technologia dostępna obecnie w programie 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 leczono w Polsce 16 pacjentów za pomocą lanadelumabu podawanego podskórnie w dawce 300 mg co 2 tygodnie.

Eksperti kliniczni popierają refundację inhibitora C1-esterazy w omawianym wskazaniu, wskazując, że obecnie do 30% chorych z ciężkim HAE stosuje prewencyjnie Takhzyro (lanadelumab), ale nie kobiety w ciąży, które mogłyby skorzystać z refundacji Berinertu 2000/3000.

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki długoterminowej napadów HAE oceniano w 2 badaniach z randomizacją tj. COMPACT (2017) porównujące Berinert 2000/3000 w dawce 60 IU podawanej 2 razy w tygodniu podskórnie z placebo oraz HELP (2018) porównujące lanadelumab z placebo. Inne dane na ten temat pochodzą z badania COMPACT-OLE (2019) stanowiącego fazę otwartą badania COMPACT, porównań pośrednich Berinertu 2000/3000 i lanadelumabu z doniesień konferencyjnych Fridman 2020 oraz z raportu EMA 2018. W badaniu COMPACT wykazano różnicę w liczbie napadów obrzęków w przebiegu HAE o -3,51 (96% CI 4,21;-2,81),  $p < 0,001$ , u leczonych inhibitorem C1-esterazy, a w badaniu HELP redukcja o 1,71 (95% CI 2,09;-1,33),  $p < 0,001$ . Ponadto w czasie 14 tygodni w badaniu COMPACT stosowanie Berinertu wiązało się mniejszym odsetkiem pacjentów z ciężkimi napadami HAE, niewystępowaniem napadów HAE z zajęciem krtani i poprawą jakości życia. W badaniu COMPACT-OLE w czasie obserwacji trwającej do 146 tygodni obserwowano średnio 5,4 napadu (SD: 10,3) rocznie w czasie stosowania Berinertu 2000/3000 w dawce 60 IU.

Dotąd nie opublikowano badań bezpośrednio porównujących Berinert 2000/3000 z aktywnym komparatorem, tj. lanadelumabem. Analiza porównawcza Fridmana (2020) wykazała podobną skuteczność osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy i lanadelumabu we względnej redukcji ryzyka wystąpienia napadów HAE w porównaniu z placebo oraz większą redukcję liczby bezwzględnej napadów u chorych, u których stosowano ocenianą technologię.

Co do kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dostępne dane wskazują, że Berinert 2000/3000 jest skuteczne w tej grupie, a ciąża jest czynnikiem znacznie zwiększającym ryzyko napadów HAE i ciężkiego ich przebiegu.

Działania niepożądane osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy w postaci podskórnej występują dość często ale były łagodne, obejmując najczęściej reakcję w miejscu wknięcia, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nadwrażliwość, świąd, wysypka i pokrzywka, zawroty głowy. W badaniach z randomizacją nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów związanych z ocenianą technologią. Także dane z codziennej praktyki wskazują, że stosowanie Berinertu w postaci dożylniej jest bezpieczne u kobiet w ciąży.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leczenie z wyboru w wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy (Berinert 2000/3000, Cinryze), lanadelumabu (Takhzyro), lub berotralstatu (Orladeyo – nierefundowany w Polsce), ale u kobiet w ciąży lub karmiących piersią rekomenduje się tylko Berinert zarejestrowany także do stosowania w tej populacji w odróżnieniu od 2 innych technologii wymienionych w wytycznych. Także polskie wytyczne PTA 2018 rekomendują stosowanie Berinertu

w profilaktyce długoterminowej napadów HAE. Jako leki drugiego wyboru wskazuje się androgeny (danazol, stanozolol), które są przeciwwskazane w ciąży.

#### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy (Berinert 2000/3000) w porównaniu z refundowanym obecnie tym wskazaniu lanadelumabem (Takhzyro), jest droższe i skuteczniejsze. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka

. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ i wspólnej.

#### Główne argumenty decyzji

Ludzki inhibitor C1-esterazy jest produktem leczniczym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE, ale droższą niż lanadelumab refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Prewencja napadów HAE u kobiet w ciąży i karmiących piersią, która powinna być prowadzona za pomocą wnioskowanej technologii zgodnie z rejestracją produktu leczniczego, jest niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.

#### Uwagi Rady

Koszt wnioskowanej technologii powinien być podobny do kosztu refundowanego obecnie w tym wskazaniu, lanadelumabu.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.69.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: »Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)«”; data ukończenia 16 marca 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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.