



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Berinert 2000
we wskazaniu:
zapobieganie napadom nawracającego
wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE)
u ciężarnych pacjentek z niedoborem
inhibitora C1-esterazy
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.4.2023

Data ukończenia: 2 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

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 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	obrzęk naczynioruchowy (ang. angioedema)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (ang. German Association of Scientific Medical Societies)
HAE-1	obrzęk naczynioruchowy typu 1 związany z osoczym niedoborem C1-INH (ang. hereditary angioedema type 1)
C1-INH	ludzki inhibitor C1-esterazy
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBCOG	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERN-RITA	European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases
ESG	European Society of Gynecology
ESID	European Society for Immunodeficiencies
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAE-2	obrzęk naczynioruchowy typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (ang. hereditary angioedema type 2)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
SD	odchylenie standardowe
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
WHO	World Health Organization
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana – opis	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
8. Alternatywne technologie medyczne	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	24
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.3. Ograniczenia badań i analizy	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	27
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła	32
13. Załączniki	33
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	36

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	8.02.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.175.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy 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.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy)
-

Do finansowania we wskazaniu:

- zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 8.02.2023 r., znak PLD.45340.175.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 8.02.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Produkt leczniczy Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze zdecentralizowanej¹, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

¹ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38369/decisions-attachment>

3. Problem zdrowotny

3.1. 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.

Etiologia i patogeneza

Obrzęk w postaci wrodzonej jest uwarunkowany genetycznie. U największej liczby chorych w tej grupie czynnikiem etiopatogenetycznym obrzęku jest zmniejszenie stężenia lub brak aktywności inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Defekt ten jest wynikiem mutacji w jednym z dwóch alleli genu *SERPING1*, kodującego C1-INH. (...) Niedobór lub upośledzenie funkcji C1-INH prowadzi do nadmiernej syntezy kininopodobnego fragmentu C2b dopełniacza oraz bradykininy. Bradykinina wiąże się z receptorem bradykininowym B2, co powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i powstanie obrzęku (...). U części chorych przyczyna obrzęku wrodzonego jest nieznaną.

Rozpoznanie choroby

Chorobę stwierdza się zwykle wcześnie, najczęściej pomiędzy 5. a 11. rokiem życia, ale niekiedy pierwszy incydent obrzęku występuje u osób dorosłych. Objawy mają postać obrzęków głębokich warstw skóry i tkanki podskórnej o różnym umiejscowieniu (twarz, klatka piersiowa, kończyny, okolice narządów płciowych). Obrzęk może dotyczyć również błon śluzowych gardła, krtani oraz przewodu pokarmowego. Nasilenie zmian jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi atakami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta. Napady obrzęku najczęściej są wyzwalane przez takie czynniki, jak zabiegi medyczne, uraz mechaniczny, wysiłek fizyczny, infekcje lub stres. U kobiet nasilenie objawów obserwuje się niekiedy w okresie dojrzewania i ciąży, co wiąże się ze wzrostem stężenia estrogenów. Ponadto niektóre leki, m.in. doustne środki antykoncepcyjne, preparaty stosowane w hormonalnej terapii zastępczej czy ACE-I, mogą zwiększać częstość i intensywność ataków.

Obraz kliniczny, powikłania i 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%).

Ciąża może nasilać, łagodzić lub pozostawać bez wpływu na objawy HAE-C1-INH. Przebieg choroby może być różny w poszczególnych ciążach. Zaobserwowano, że im wcześniejszy jest wiek wystąpienia pierwszego napadu u pacjentki, tym objawy choroby są bardziej nasilone w ciąży. Obserwowano również pogorszenie przebiegu choroby w przypadkach, kiedy płód jest chory na HAE-C1-INH. Nasilenie napadów zmienia się w poszczególnych trymestrach. Największe obserwuje się w pierwszym (duże stężenie estrogenów) i trzecim trymestrze ciąży (bodźce mechaniczne – ruchy płodu oraz wzrost stężenia łożyskowych hormonów prolaktogennych). Charakterystyczne jest zwiększenie częstości występowania napadów brzusznych. Diagnostyka napadów brzusznych w ciąży jest niezwykle trudna i opiera się na wykonaniu badania USG. Uwidocznienie obrzęku ścian jelit lub płynu w jamie otrzewnowej potwierdza wystąpienie napadu, jednak często obraz ultrasonograficzny, zwłaszcza w zaawansowanej ciąży, jest niejednoznaczny, a potwierdzenie przynosi poprawa kliniczna po podaniu wlewu pdC1-INH. Napad brzuszny w ciąży może prowadzić do poronienia, porodu niewczesnego bądź przedwczesnego (PTA 2018).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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).

Aktualne postępowanie medyczne

(...) 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. 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. (...) Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci.

Źródło: Podręcznik Pediatrii MP - Olejniczak 2021, PTD/PTA 2020², PTA 2018

3.2. Liczebność populacji

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

W ramach programu lekowego 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 leczonych było łącznie 16 pacjentów. Aktualnie w ramach programu B.122 refundowana jest jedynie terapia lanadelumabem, który zgodnie z ChPL i zapisami programu nie może być stosowany u kobiet w ciąży.

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego produktu leczniczego Berinert 2000.

Według stanowisk ekspertów klinicznych pozyskanych przy ocenie wniosków refundacyjnych leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu:

AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.), szacowana populacja pacjentów ≥ 12 lat z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II w Polsce to od 350 do 430 osób. Liczba nowych zachorowań jest mniejsza niż 20 rocznie, natomiast szacowana liczba kobiet w ciąży z HAE, która może być leczona ludzkim inhibitorem C1-esterazy to około 10 pacjentek.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	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

² <https://www.termedia.pl/Obrzek-naczynioruchowy-Interdyscyplinarne-rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-PTD-i-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-PTA-,123,41841,1,0.html>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Berinert 2000 sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Dotychczas nie wydano zgody na refundację wnioskowanej technologii w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Berinert 2000

Nazwa produktu	Berinert 2000 j.m.
Zawartość opakowania	W jednej fiolce Berinert 2000 znajduje się 2000 j.m. inh bitora C1-esterazy do aktualnych standardów WHO dotyczących produktów inh bitora C1-esterazy.
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: ludzki inhibitor C1-esterazy (pochodzący z ludzkiego osocza) do podawania podskórnego (s.c.)
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Wskazania	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.
Dawkowanie	Berinert jest przeznaczony do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych. Pacjent lub jego opiekun powinni być przeszkoleni jak należy podawać Berinert. <u>Zalecana dawka:</u> Berinert s.c. 60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni) <u>Dzieci i młodzież:</u> Dawkowanie u młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych.
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg Niemcy
Status leku sierocego	Nie
Lek dodatkowo monitorowany	Nie
Inne informacje	Brak

Źródło: ChPL Berinert 2000 (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp 21.02.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Berinert 2000 nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Obecnie w Agencji trwa ocena produktów leczniczych Berinert 2000 i Berinert 3000 w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego stosowania [REDAKTOWANE]

– zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.).

W Agencji trwa także ocena możliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (znak pisma zlecającego: PLR.4500.88.2.2022.KK (EZD) z dnia 29.11.2022 r.).

Ponadto przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Berinert 500 w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniach: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] – zlecenie 338/2013 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.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Berinert

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27.01.2014 r.³</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Berinert 500 (inhibitor C1-esterazy) we wskazaniach: [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Mechanizm działania produktu leczniczego Berinert 500 [REDAKTOWANE] 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. [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewieką liczbę pacjentów [REDAKTOWANE] wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27.01.2014 r.⁵</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: [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/SRP/U_4_53_140127_stanowisko_24_Berinert.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/REK/RP_18_2014_Berinert.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p data-bbox="469 248 1461 304">[REDAKTED]</p> <p data-bbox="469 309 719 333"><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p data-bbox="469 338 1461 517">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 [REDAKTED]. 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 data-bbox="469 521 1461 577">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 AOTMiT⁶. 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 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 AOTMiT⁷ (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. podlegał ocenie w ramach Funduszu Medycznego⁸.

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6784-128-2020-zlc>

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0800.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Z uwagi na ograniczenia czasowe nie występowało do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano natomiast stanowiska trzech ekspertów klinicznych pozyskane przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy)

AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

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
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują</p> <p>[pytanie nie było ograniczone do kobiet w ciąży, dotyczy ogólnej populacji pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym – przyp. analityka Agencji]</p>	<p>- <i>lanadelumab</i> – <i>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%</i></p> <p>- <i>danazol</i> – <i>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%</i></p> <p>- <i>kwas traneksamowy</i> – <i>technologia najtańsza, nierefundowany, nierekomendowany ze względu na niską skuteczność, aktualnie ok. 10% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii około 10%</i></p>	<p>- <i>lanadelumab</i> – <i>20 pacjentów leczonych w programie lekowym 122 (dane NFZ 1.02.2023)</i></p>	<p>- <i>lanadelumab (Takhzyro) 20 pacjentów stosujących w ramach programu lekowego (Dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich)</i></p> <p>- <i>Berinert w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 10 stosujących pacjentów</i></p>

<p>Jakie technologie alternatywne są stosowane w polskiej praktyce klinicznej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) w przypadku ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy?</p>	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi oraz światowymi jedynym zalecanym postępowaniem w ramach profilaktyki długoterminowej u kobiet w ciąży jest stosowanie osoczo pochodnego C1-inhibitora.</p> <p>W wyjątkowych przypadkach, w związku z brakiem dostępności w Polsce rekomendowanego leczenia profilaktycznego dla kobiet w ciąży, podejmowane są próby stosowania kwasu traneksamowego, brak jednak jakichkolwiek wiarygodnych danych na temat jego skuteczności oraz zawsze jest to leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi (tzw. terapia off-label). Lek ten należy ponadto do grupy B wg klasyfikacji szkodliwości dla ciąży i płodu, co oznacza, że mimo iż nie ma działania teratogennego dla płodu, nie powinien być stosowany w ciąży, zwiększa także ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych.</p>	<p>HAE jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, jednak liczne badania epidemiologiczne wskazują, że kobiety stanowią około 60% pacjentów z HAE. Przyczyną tego zjawiska może być fizjologiczna estrogenizacja, występująca u kobiet. Estrogeny są także istotnym czynnikiem endogennym, zaostrzającym przebieg HAE, wpływającym na zmniejszenie poziomu C1-INH, wzrost poziomu bradykininy z rozpadu kininogenu wielkocząsteczkowego, ekspresję genu receptora B2 właściwego dla bradykininy. Przebieg HAE może być różny w poszczególnych ciążach u tej samej kobiety. Ciąża może łagodzić, nasilać lub pozostawać bez wpływu na objawy choroby. Częstość napadów HAE wzrasta często w pierwszym i trzecim trymestrze, wzrasta także udział napadów brzusznych w czasie ciąży. Są one wskazaniem do wczesnego leczenia osoczo pochodnym C1-INH, mogą bowiem potencjalnie skutkować poronieniem, porodem niewczesnym lub przedwczesnym.</p> <p>Koncentrat osoczo pochodny jest lekiem pierwszego wyboru w postępowaniu w ostrym napadzie oraz w profilaktyce krótkoterminowej w czasie ciąży ze względu na jego udowodnione bezpieczeństwo. Grupa ciężarnych doświadczających ciężkiego przebiegu HAE powinna mieć także zapewniony dostęp do bezpiecznej profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem osoczo pochodnego C1-INH do samodzielnego stosowania podskórnego. Aktualnie postępowanie takie nie jest w Polsce objęte refundacją i ma miejsce jedynie w wyjątkowych przypadkach.</p> <p>Poród fizjologiczny siłami natury nie wymaga rutynowego zastosowania C1-INH. Wyjątkiem jest grupa ciężarnych o ciężkim przebiegu HAE i z licznymi napadami choroby w czasie ciąży, prowokowanymi stresem i wysiłkiem fizycznym. Obserwacja pacjentki po porodzie nie może być krótsza niż 72 godziny. Poród zabiegowy drogami natury z użyciem kleszczy lub przez cesarskie cięcie musi być prowadzony z zastosowaniem profilaktyki krótkoterminowej. Wskazania do ukończenia ciąży przez cięcie cesarskie u kobiet z HAE pozostają takie same jak w populacji ogólnej.</p> <p>Karmienie piersią powoduje wzrost liczby napadów HAE ze względu na zwiększone wydzielanie prolaktyny, jest jednak rekomendowane ze względu na korzyści dla noworodka i niemowlęcia, a lekiem z wyboru w przerywaniu napadów oraz w profilaktyce u karmiących pozostaje osoczo pochodny C1-INH. W profilaktyce długoterminowej nie wolno w tym czasie stosować androgenów, natomiast kwas traneksamowy, pomimo przenikania do mleka, jest bezpieczny.</p>	<p>[do dnia 1.03.2023 nie otrzymano odpowiedzi]</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 są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?	<p><i>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 podskórnie.</i></p> <p><i>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.</i></p>	<p><i>Obserwuje się wysoką skuteczność leczenia lanadelumabem w programie lekowym u pierwszych dwudziestu pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego.</i></p>	<p><i>Doskonała skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki HAE preparatem Lanadelumab (Takhzyro). Brak jakichkolwiek problemów.</i></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> - dostępność C1-inhibitora esterazy do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych po uprzednim przeszkoleniu pacjenta lub jego opiekuna [REDACTED] w ramach refundacji, podobnie jak leki doraźne stosowane w napadach HAE - dostępność w Polsce leku doustnego stosowanego w profilaktyce HAE (berotralstat)⁹ - 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. 	<p><i>Możliwość leczenia w programie lekowym kobiet w ciąży i karmiących, mając na uwadze zagrożenie życia matki i dziecka w sytuacji wystąpienia napadów.</i></p>	<p><i>Być może możliwość stosowania terapii w okresie ciąży i laktacji, chociaż moim zdaniem nie ma jednoznacznych, opartych na dużej grupie kobiet, danych odnośnie bezpieczeństwa terapii dla płodu i noworodka.</i></p>

⁹ 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 mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Oceniana technologia medyczna polega na substytucji brakującego, fizjologicznego składnika osocza ludzkiego i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa jest obecnie jedynym lekiem dopuszczonym do profilaktyki długoterminowej HAE dla kobiet w ciąży i karmiących. Ponadto dla osób leczonych lanadelumabem, u których lek ten nie wykazał spodziewanej skuteczności lub u których wystąpiły objawy nietolerancji lanadelumabu.</i>	<i>Kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci z HAE o ciężkim przebiegu, u których leczenie lanadelumabem było nieskuteczne lub obserwowano brak skuteczności terapii.</i>	<i>Ciężarne oraz kobiety karmiące piersią, chociaż, moim zdaniem, dane odnośnie bezpieczeństwa terapii w tych grupach chorych są oparte na bardzo małej liczbie danych i powinny być poszerzone o kolejne badania. Ponadto chorzy, u których leczenie preparatem Lanadelumab (Takhzyro) jest nieskuteczne lub występują objawy niepożądane lub powikłanie terapii tym lekiem. Chociaż z dotychczasowych danych, którymi dysponuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych wynika, że dotychczas nie było takich przypadków.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<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 -Dzieci poniżej 12. roku życia -Pacjenci z objawami nadwrażliwości na ludzki C1-inhibitor</i>	<i>Pacjenci z lżejszą postacią HAE, u których leczenie doraźne i profilaktyka okołozabiegowa jest wystarczająca do utrzymania kontroli choroby oraz pacjenci leczenia skutecznie lanadelumabem.</i>	<i>Chorzy o „cięższym” przebiegu choroby.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<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 reakcji nadwrażliwości.</i>	<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>	<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>
Czy stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne? Proszę o uzasadnienie odpowiedzi wraz ze wskazaniem źródeł.	<i>Stosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jako leczenia profilaktycznego jest uzasadnione klinicznie i rekomendowane przez wszystkie aktualne wytyczne postępowania w HAE, zarówno światowe, europejskie, jak i polskie. Dostępne dane naukowe dotyczące leczenia kobiet w ciąży inhibitorem C1-esterazy opierają się z zasady na badaniach o charakterze retrospektywnym, analizie danych, opisach przypadków i ze względów bioetycznych nie miały dotychczas charakteru prospektywnego, ale pomimo ograniczeń metodologicznych wykazały bezpieczeństwo stosowania profilaktyki dla matki i płodu. Jest to zgodne z profilem samego leku, który jest składnikiem fizjologicznie występującego w osoczu ludzkim.</i>	<i>Według najnowszych wytycznych (Maurer i wsp, Allergy, 2022) stosowanie inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży i karmiących jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne (100% zgodności w opinii ekspertów, kategoria dowodów -D).</i>	<i>Stosowanie preparatu Berinert - ludzki inhibitor C1 – esterazy u kobiet ciężarnych wydaje się być skuteczne i bezpieczne, chociaż, moim zdaniem, dane odnośnie bezpieczeństwa terapii w tej grupie chorych są oparte na relatywnie małych grupach</i>

6. 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.

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.

Według międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021 w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D). Lek ten wskazywany jest także jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018). Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat, 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 w tej populacji.

Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, jednak 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-NH 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 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD/PTA 2020 (Polska)</p>	<p><u>Obrzęk naczyńioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)</u></p> <p>Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy 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 osoczo pochodny 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 naczyńioruchowym 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 osoczo pochodny 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> <p>Stosowany jako leczenie zapobiegawcze pdC1-INH podawany jest doustnie 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 doustnej, 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. (...)</p> <p>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 doustna droga 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Odrębności w postępowaniu u kobiet HAE-C1-INH – Ciąża:</p> <p>(...) 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).</p> <p>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.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>WAO/EAACI 2021 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczyńioruchowym</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)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 naczyńioruchowym</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 naczyńioruchowym.</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) stosowana jest w rutynowej profilaktyce u młodzieży i pacjentów dorosłych. Lanadelumab (Takhzyro) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw kalikreinie 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 naczyńioruchowym 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 naczyńioruchowy; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; WAO – World Allergy Organization

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 – esterazy, 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, Haegarda¹⁰. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

¹⁰ Produkt leczniczy Berinert jest zarejestrowany w USA pod nazwą Haegarda (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/haegarda>)

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów klinicznych pozyskanymi przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: [REDACTED]

zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT, w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego poza lekiem Berinert, jedyną rekomendowaną i skuteczną technologią alternatywną jest lanadelumab, stosowany w ramach programu lekowego B.122. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami programu i ChPL Takzyro, lanadelumab nie może być stosowany u kobiet w ciąży.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują także na to, że w praktyce klinicznej u kobiet w ciąży z HAE niekiedy stosuje się kwas traneksamowy, podkreślają jednak, że przechodzi on przez łożysko (PTA 2018). Ponadto terapia ta nie jest obecnie zalecana ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych, poza sytuacją, gdy jest to lek ostatniej szansy stosowany ze względu na brak lepszej terapii (ESID/ERN RITA 2020). Najnowsze z odnalezionych wytycznych, międzynarodowe wytyczne WAO/EAACI 2021 wskazują, że leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE.

Kwas traneksamowy nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, nie jest również zarejestrowany w długoterminowej profilaktyce HAE, a zgodnie z ChPL Exacyl należy unikać stosowania kwasu traneksamowego u kobiet w ciąży.

Według opinii Prof. dr hab. n. med. Ewy Czarnobilskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii: *W wyjątkowych przypadkach, w związku z brakiem dostępności w Polsce rekomendowanego leczenia profilaktycznego dla kobiet w ciąży, podejmowane są próby stosowania kwasu traneksamowego, brak jednak jakichkolwiek wiarygodnych danych na temat jego skuteczności oraz zawsze jest to leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi (tzw. terapia off-label). Lek ten należy ponadto do grupy B wg klasyfikacji szkodliwości dla ciąży i płodu, co oznacza, że mimo iż nie ma działania teratogennego dla płodu, nie powinien być stosowany w ciąży, zwiększa także ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych.*

W związku z powyższym należy uznać, że u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy brak jest alternatywnej aktywnej technologii medycznej stosowanej w długoterminowej profilaktyce nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Inna forma produktu leczniczego Berinert niż oceniana, podawane dożylnie leki Berinert 500 i Berinert 1500, są refundowane jedynie w przypadku wystąpienia ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną lub w przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (m.in. przed porodem). Ponadto nie są zarejestrowane w długoterminowej profilaktyce nawracającego HAE.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 20-21.02.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Ciężarne pacjentki z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy	-
Interwencja	Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy)	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 4 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Berinert stosowanego u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), uwzględniające wyniki dla populacji ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy:

- Levy 2020 i Craig 2019 – publikacje przedstawiająca wyniki fazy otwartej badania randomizowanego COMPACT (COMPACT-OLE), w zakresie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego (sc) stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE podgrupie kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym;
- Fox 2021 – retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru *Berinert Patient Registry*, oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataków HAE oraz w profilaktyce HAE w podgrupie ciężarnych kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym;
- Triggianese 2022 – retrospektywne badanie kohortowe, oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataków HAE oraz w profilaktyce HAE w podgrupie ciężarnych kobiet z obrzękiem naczynioruchowym, leczonych w ośrodkach *Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema (ITACA)*.

Skróconą charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Levy 2020 (COMPACT OLE, NCT02316353) ¹¹	Otwarta faza przedłużona badania randomizowanego COMPACT (badanie III fazy, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, ang. parallel-arm trial), <u>Hipoteza:</u> brak informacji <u>Czas obserwacji:</u> 52-140 tygodni <u>Porównywane interwencje:</u> C1-INH (sc) dwa razy w tygodniu <u>Populacja wszystkich kobiet (N=76)</u> 40 j.m./kg – n=40 60 j.m./kg – n=36 <u>Kobiety w wieku rozrodczym (N=42):</u> 40 j.m./kg – n=21 60 j.m./kg – n=21	<u>Kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku ≥ 6 lat z HAE, - ≥ 4 ataki w ciągu ostatnich 2 miesięcy <u>Kryteria wyłączenia:</u> brak informacji <u>Liczba pacjentów:</u> Populacja kobiet w tym kobiet w wieku rozrodczym ¹² (w wieku ≥ 15 do ≤ 45 lat), z uwzględnieniem pacjentek, które zaszły w ciążę w okresie oceny. N= 126 - kobiety n=76 (60,3%) - 42 (55%) w wieku rozrodczym* *4 kobiety, które zaszły w ciążę w 1 roku badania zostały wycofane z badania	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek osób z $\geq 50\%$ redukcją napadów w stosunku do wartości sprzed badania (tj. liczby ataków używane do zakwalifikowania się do rejestracji w wersji próbnej COMPACT lub OLE) - odsetek osób z < 1 atak na okres 4 tygodni. <u>Drugorzędowe:</u> - znormalizowaną w czasie liczbę ataków HAE - znormalizowane w czasie stosowanie leków ratunkowych
Craig 2019 (COMPACT OLE, NCT02316353)	Otwarta faza przedłużona badania randomizowanego COMPACT (badanie III fazy, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, ang. parallel-arm trial), 32 ośrodki w 11 krajach (Australia, Kanada, Czechy, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania, USA) <u>Hipoteza:</u> brak informacji <u>Czas obserwacji:</u> 52 tygodnie <u>Interwencja:</u> 40 IU/ kg lub 60 IU/kg C1-INH(SC) dwa razy w tygodniu (stężenie 500 IU/mL) - n=63 C1-INH(SC) 40 IU/kg n=63 C1-INH(SC) 60 IU/kg	Populacja pacjentów powyżej 6 r.ż ze zdiagnozowanym obrzękiem naczyń neruchowym, którzy ukończyli badanie COMPACT. <u>Kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku ≥ 6 lat, - z biochemicznie potwierdzonym rozpoznaniem HAE typu I (niedobór C1-INH) lub typu II (dysfunkcja C1-INH), z C1-INH na poziomie 50% - pacjenci, którzy doświadczyli co najmniej 4 ataków w ciągu 2 kolejnych miesięcy) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stany kliniczne, które mogą zakłócać ocenę badanego leku, - słaba odpowiedź kliniczna na terapię C1-INH w przeszłości <u>Liczba pacjentów:</u> N= 126 (76 (60%) kobiet) n= 4 kobiety w ciąży	<u>Pierwszorzędowe:</u> - długoterminowe bezpieczeństwo - częstość występowania związanych z leczeniem poważnych zdarzeń niepożądanych - działania niepożądane i zdarzenia prowadzące do przedwczesnego przerwania leczenia - zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i anafilaksja) - napady HAE skutkujące hospitalizacją - reakcje w miejscu wstrzyknięcia <u>Drugorzędowe:</u> - poszczególne działania i zdarzenia niepożądane - zdarzenia niepożądane związane z lekiem - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe - zdarzenia anafilaktyczne - posocznica i bakteriemia - odsetek pacjentów z napadem znormalizowanym w czasie - częstotliwość mniejszą niż 1 napad na okres 4 tygodni - odsetek osób reagujących (zdefiniowane jako względne skrócenie czasu znormalizowanego o 50%)

¹¹ III faza badania COMPACT finansowana przez CSL Behring, Marburg, Niemcy¹² W badaniu OLE pacjentki musiały stosować skuteczną antykoncepcję.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Fox 2021 (NCT0110884)	<p>Wieloośrodkowy, rejestr pacjentów <i>Berinert Patient Registry</i> (30 ośrodków w USA i 7 w Europie)</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH u ciężarnych kobiet z HAE</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 2010 do 2014 roku</p> <p>Dane obejmowały okres 1 miesiąca po każdym podaniu C1-INH</p> <p><u>Interwencja:</u> C1-INH (w infuzji¹³) dawkowanie ustalone indywidualnie dla pacjenta w zakresie od 500 IU do 3000 IU</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Rejestr obejmuje wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, którzy stosowali C1-INH z dowolnej przyczyny. N = 318 - kobiety n = 207 (65,1%) - 113 (54,6%) w wieku rozrodczym *</p> <p>* 11 kobiet (16-40 lat) w ciąży (10 z nich stosowało C1-INH)</p>	Brak informacji
Triggianese 2022	<p>Wieloośrodkowe (7 ośrodków włoskich ITACA¹⁴), retrospektywne badanie przekrojowe</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena kobiet w ciąży z HAE wynajętych z niedoboru C1-INH</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 12 miesięcy (2021 r)</p> <p><u>Interwencja¹⁵:</u> - w przypadku 51 ciąż leczenie C1-INH¹⁶ - w przypadku 117 ciąż (69,6%) – brak leczenia C1-INH</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z diagnozą C1INH-HAE - co najmniej jedna ciąża podczas leczenia (wg. wywiadu).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek przed okresem dojrzewania - bezpłodność - brak chęci posiadania potomstwa - brak zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Populacja kobiet z HAE, które w trakcie leczenia doświadczyły przynajmniej 1 ciąży. n = 87 pacjentek, u których zarejestrowano w sumie 168 ciąż n = 147 pacjentek wykluczonych z badania: 36,7% brak zgody na wywiad; 34% brak chęci posiadania potomstwa; 17,7% wiek przedpokwitaniowy; 11,6% niepłodność pierwotna</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u> - poród terminowy lub przedwczesny - wystąpienie zespołów położniczych u matek - masa urodzeniowa dziecka - punktacja w skali Apgar</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - częstość występowania C1INH-HAE zarówno u matek, jak i dzieci - inne choroby współistniejące podczas ostatniej wizyty kontrolnej</p>

Skróty: C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema), N/n – liczba pacjentów, sc – podskórna droga podania

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Levy 2020 (COMPACT OLE, NCT02316353)

Wyniki badania COMPACT OLE stanowią długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania C1-INH w wybranych podgrupach pacjentów z badania COMPACT. Na ich podstawie wykazano, iż kobiety doświadczają częstszych i cięższych napadów obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do mężczyzn. Autorzy publikacji wskazują, że wpływ na to mogą mieć wahania hormonów płciowych. Wyniki badania wykazały, iż profilaktyka C1-INH (sc) jest bezpieczna i skuteczna u kobiet z HAE-C1INH, w tym u kobiet w wieku rozrodczym.

¹³ W publikacji nie wskazano czy jest to infuzja podskórna czy dożylna

¹⁴ Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema

¹⁵ Interwencja zastosowana w przypadku 168 ciąż, które zarejestrowano u 87 pacjentek biorących udział w badaniu.

¹⁶ W publikacji nie wskazano formy podania leku

Wyniki otrzymano dla 126 pacjentów, w tym 76 kobiet (60,3%) z czego 42 stanowiły kobiety w wieku rozrodczym. 91% (69/76) kobiet zostało sklasyfikowanych jako odpowiadające na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja napadów HAE w stosunku do okresu przed badaniem); 82% doświadczyło <1 napadu w czasie 4 tygodniowego okresu obserwacji. Wyniki dla powyższych punktów były podobne w podgrupie kobiet w wieku rozrodczym (90% i 81%).

Tabela 6 Skuteczność w leczeniu długoterminowym

	Kobiety w wieku rozrodczym (N=42)	Kobiety poza wiekiem rozrodczym (N=76)	Całkowita populacja badania (N=126)
Odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja napadów HAE w stosunku do okresu przed badaniem)	38 (90%)	69 (91%)	113 (93%)
<1 napad w czasie 4 tygodniowego okresu obserwacji	34 (81%)	62 (82%)	104 (83%)

W grupie kobiet w wieku rozrodczym mediana liczby ataków na miesiąc wyniosła 0,16 (~ 1 atak/rok), medianę redukcji ataków oszacowano na 96% w porównaniu do badania wstępnego, u pozostałych kobiet mediana liczby ataków wyniosła 0,10 (~ 1 atak/rok).

Tabela 7 Częstotliwość ataku, stosowanie leków ratunkowych i ciężkość ataku w populacji kobiet z HAE-C1-INH

	Kobiety w wieku rozrodczym (N=42)	Kobiety poza wiekiem rozrodczym (N=76)	Całkowita populacja badania (N=126)
Liczba ataków/ miesiąc			
SD	0,55 (0,88)	0,50 (0,86)	0,45 (0,80)
MD	0,16 (0,0-4,0)	0,10 (0,0-4,0)	0,09 (0,0-4,0)
Stosowanie leków ratunkowych/ miesiąc			
SD	0,30 (0,76)	0,33 (0,78)	0,29 (0,70)
MD	0,0 (0,0-4,5)	0,0 (0,0-4,5)	0,0 (0,0-4,5)
Średnie nasilenie ataków			
SD	1,89 (0,33)	1,85 (0,44)	1,69 (0,56)
MD	2,00 (1,0-2,5)	2,00 (1,0-3,0)	1,64 (1,0-3,0)

Cztery kobiety przerwały terapię z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (ból głowy, ból mięśni) oraz niezwiązanych z badanym lekiem (ból stawów i ostry zawał mięśnia sercowego). 7 kobiet biorących udział w badaniu zgłosiło 9 z 12 poważnych AEs. Żadnego z poważnych zdarzeń niepożądanych nie uznano za powiązane z terapią C1-INH (sc). Większość zdarzeń niepożądanych (81%) u kobiet była łagodna.

Podczas badania COMPACT OLE w 1 roku leczenia, cztery kobiety zaszły w ciążę (średni wiek: 27 lat) i zgodnie z protokołem zostały wycofane z badania, jednak obserwowano je po zaprzestaniu leczenia do porodu w celu oceny wpływu stosowania C1-INH (sc) na przebieg ciąży. 3 pacjentki leczono dawką 60 IU/kg, jedna pacjentka otrzymywała dawkę 40 IU/kg przez 4 do 8 tygodni (od 9-15 dawek) po ostatniej miesiączce. Podczas tego okresu, 3 pacjentki nie miały ataków, a 1 doświadczyła pojedynczego umiarkowanego ataku HAE. Ciąża przebiegała prawidłowo we wszystkich przypadkach, bez komplikacji. Wszystkie 4 kobiety narażone na działanie C1-INH (sc) w pierwszym trymestrze urodziły zdrowe dzieci (średnia waga: 3,1 kg), u których nie stwierdzono wrodzonych nieprawidłowości. Podczas aktywnego leczenia C1-INH (sc), wszystkie 4 pacjentki sklasyfikowano jako odpowiadające na leczenie. Po zaprzestaniu leczenia u 2 z 4 pacjentek zgłoszono gwałtowny wzrost częstości napadów.

Tabela 8 Ekspozycja na C1-INH (sc) u pacjentek, które zaszły w ciążę podczas leczenia C1-INH w badaniu OLE

Wiek pacjentki (lata)	Dawka C1-INH (sc.)	Całkowita ekspozycja w badaniu OLE tyg./liczba dawek	Ekspozycja po ostatniej miesiączce tyg./liczba dawek	Wynik ciąży
19	60 IU/kg	25,3 / 42	8 / 15	cesarskie cięcie w 39 tyg., zdrowe dziecko (3,3 kg)
27	60 IU/kg	43,1 / 87	5 / 10	poród kleszczowy, zdrowe dziecko (3,7 kg)
32	40 IU/kg	35,3 / 59	5 / 10	cesarskie cięcie w 39 tyg+3 dni, zdrowe dziecko (2,9 kg)

Wiek pacjentki (lata)	Dawka C1-INH (sc.)	Całkowita ekspozycja w badaniu OLE tyg./liczba dawek	Ekspozycja po ostatniej miesięczce tyg./liczba dawek	Wynik ciąży
29	60 IU/kg	27,9 / 55	4 / 9	cesarskie cięcie w 36 tyg.+6dni, zdrowe dziecko (2,4 kg)

Craig 2019 (COMPACT OLE, NCT02316353)

Badanie obejmowało 126 pacjentów, w tym 76 kobiet. W trakcie badania 4 (3,2%) pacjentki zaszły w ciążę i zgodnie z protokołem zostały wykluczone z badania. Pacjentki otrzymały od 15 do 85 dawek C1-INH przez cały pierwszy trymestr ciąży. Wszystkie kobiety urodziły zdrowe dzieci bez wad rozwojowych.

Fox 2021

Publikacja Fox 2021 dotyczy bezpieczeństwa stosowania C1-INH u kobiet w ciąży ze zdiagnozowanym wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE). Stwierdzono, że zwiększony poziom estrogenu podczas ciąży, może zaostrzyć objawy HAE. Jednak w populacji kobiet w ciąży zarówno choroba i konsekwencje leczenia są słabo zbadane. W badaniu wykorzystano dane z międzynarodowego Rejestru Pacjentów dotyczące stosowania leku Berinert i użyto ich do oceny wpływu stosowania inhibitorów C1-esterazy na przebieg ciąż narażonych na działanie leku podczas rutynowego leczenia HAE.

Rejestr obejmował 11 ciąż u 10 pacjentek stosujących C1-INH w leczeniu napadu HAE i/lub profilaktykę. Dawkowanie było dostosowane indywidualnie dla danej pacjentki. 8 ciąż zakończyło się urodzeniem zdrowego dziecka. W przypadku jednej ciąży dokonano aborcji w 9 tygodniu ciąży, jedna zakończyła się samoistnym poronieniem (pierwszy trymestr) w 1. tygodniu po ostatniej infuzji C1-INH i została uznana za niezwiązaną ze stosowaniem C1-INH, jedna pacjentka wypisała się z rejestru na około 2 miesiące przed terminem porodu. Przez 30 dni po każdej infuzji C1-INH nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z terapią.

Zdaniem autorów publikacji podawanie C1-INH kobietom w ciąży okazało się być bezpieczne i nie wiązało się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. We wszystkich zarejestrowanych ciążach obserwowanych do terminu porodu odnotowano urodzenie zdrowego dziecka.

Triggianese 2022

Badanie obejmowało populację kobiet z HAE, które w trakcie leczenia doświadczyły przynajmniej 1 ciąży. W grupie 168 kobiet, 51 pacjentek było leczonych C1-INH, natomiast u 117 (69,6%) nie zastosowano terapii opartej na C1-INH. U kobiet o dużym nasileniu choroby (n = 7, 13,7%) interwencja obejmowała podawanie 1000 UI C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej, co 4 dni oraz w stanach ostrych, a w pozostałych przypadkach lek podawano wyłącznie w stanach ostrych (86,3%) w dawce 1500 UI. C1-INH zastosowano jako profilaktykę krótkoterminową we wszystkich przypadkach planowego cięcia cesarskiego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy stosowaniem C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej i krótkoterminowej.

Nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie donoszonych ciąż pomiędzy dwiema grupami. Średni wiek kobiet w ciąży był mniejszy w grupie pacjentek nie objętych leczeniem C1-INH niż leczonych C1-INH ($P < 0,01$).

Wśród kobiet leczonych za pomocą C1-INH wykazano znacznie niższe rozpowszechnienie rozpoznania HAE po ciąży w porównaniu do grupy, w której C1-INH nie był stosowany ($P < 0,0001$), a także częstsze występowanie cięć cesarskich ($P < 0,0001$). Częstość występowania powikłań położniczych ogółem była podobna w obu grupach, podczas gdy cukrzyca ciążowa była opisana tylko w przypadku ciąż nieleczonych C1-INH.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest fakt, że obejmują niewielką liczbę kobiet w ciąży, a badania nie były dedykowane tej populacji, a jedynie przedstawiają wyniki uzyskane u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, które zaszły w ciążę w trakcie stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy. Ponadto, jak wskazuje jeden z ekspertów klinicznych, brak jest jednoznacznych, opartych na dużej grupie kobiet, danych odnośnie do bezpieczeństwa terapii dla płodu i noworodka.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.175.2023.1.AB z dnia 8.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Berinert 2000 nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii do stosowania w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet w ciąży¹⁷.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Berinert 2000 zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (rozdz. 4.1 opracowania) założono, że na jedno podanie zostaną wykorzystane 3 opakowania leku Berinert 2000. Średnią wagę pacjentek z HAE (76,4 kg) przyjęto wg analizy amerykańskiego instytutu ICER z 2018 roku. Koszt jednego opakowania leku z perspektywy płatnika wynosi ok. 16 216,70 PLN. Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 9. Koszt jednego opakowania produktu Berinert 2000

	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Berinert 2000 proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	15 991,50*	16 219,90	ryczałt	3,20	16 216,70
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (MediPreis.de dostęp 27.02.2023 r.)	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* cena wg średniego kursu euro NBP 4,7162 z dn. 27.02.2023 roku

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności

W kolejnej tabeli przedstawiono szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku wydania zgody na finansowanie leku Berinert w ramach importu docelowego. Biorąc pod uwagę, że ocena dotyczy stosowania leku Berinert 2000 u kobiet w ciąży, w poniższych obliczeniach przyjęto czas trwania terapii równy 6 miesięcy, zakładając, że z około 9-miesięcznego okresu ciąży należy odjąć czas niezbędny do potwierdzenia ciąży i czas potrzeby na złożenie wniosku o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego.

Koszt 6-miesięcznego (zgodnego z ChPL) stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 2,6 mln PLN. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść 10 osób (stanowisko ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach AWA Berinert (OT.4231.69.2022), wydatki płatnika wyniosą blisko 25,8 mln PLN.

¹⁷ Dla kobiet w ciąży dostępne są jedynie podawane dożylnie leki Berinert 500 i Berinert 1500 – finansowane w ramach refundacji aptecznej jedynie w przypadku wystąpienia ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną lub w przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (m.in. przed porodem).

Koszt dla płatnika publicznego leczenia pojedynczego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego dla pacjentki o wadze 76,4 kg to ok. 9402 zł (przyjmując ceny opakowań leków Berinert 500/1500 wg Obwieszczenia MZ z dn. 20.02.2023). Dopłata pacjenta to ok. 26 zł. W przypadku pacjentek o wadze poniżej 76 kg koszt spada do ok. 7052 zł z perspektywy płatnika publicznego (plus 3,20 zł dopłaty pacjenta).

Tabela 10. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant obliczeń	Populacja docelowa	Koszt miesięczny dla płatnika* [PLN]	Czas trwania terapii**	Całkowity koszt dla płatnika [PLN]
1 pacjent (zlecenie MZ)	1 osoba	437 851	6 mies.	2 578 455
Szacunkowa wielkość populacji (wg ekspertów klinicznych AWA OT.4231.69.2022)	10 osób	4 378 508		25 784 547

* dla 9 podań leku w miesiącu

** przyjęto 53 podania leku w ciągu 6 mies.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Brak danych dotyczących średniej masy ciała leczonych pacjentek w ciąży. Należy wziąć pod uwagę, że w przypadku pacjentek ważących poniżej 67 kg na jedno podanie będą wykorzystywane tylko 2 fiołki leku (zamiast 3), co automatycznie obniża koszt leczenia tej pacjentki o 1/3. Dodatkowo ██████████ w przypadku ocenianego obecnie w AOTMiT wniosku refundacyjnego dla leków Berinert 2000/3000, ██████████
- Niepewność odnośnie do wielkości populacji pacjentek leczonych wnioskowaną terapią – liczebność oparto o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów.
- Biorąc pod uwagę toczący się proces refundacyjny dla produktów Berinert 2000/3000, możliwe jest w niedługim czasie rozpoczęcie finansowania ocenianego leku ██████████, w związku z czym nie będzie on spełniał warunków sprowadzania w ramach importu docelowego, tj. braku dostępności w obrocie.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 8.02.2023 r., znak PLD.45340.175.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 8.02.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Problem zdrowotny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) jest związany z niedoborem C1- inhibitora (C1-INH) i stanowi około 2% wszystkich przypadków AE. Występuje z częstością 1/50 000–150 000. W Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Obrzęk w postaci wrodzonej jest uwarunkowany genetycznie jednak w niektórych przypadkach przyczyna obrzęku wrodzonego jest nieznana. Chorobę diagnozuje się najczęściej pomiędzy 5. a 11. rokiem życia, jednak pierwszy incydent obrzęku może wystąpić dopiero u osób dorosłych. Objawy obejmują obrzęki o różnym umiejscowieniu (twarz, klatka piersiowa, kończyny, okolice narządów płciowych). Obrzęk może dotyczyć również błon śluzowych gardła, krtani oraz przewodu pokarmowego. Stanem zagrożenia życia jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

U kobiet nasilenie objawów obserwuje się w okresie dojrzewania i ciąży, co jest związane ze wzrostem stężenia estrogenów. Ciąża może nasilać, łagodzić lub nie wpływać na objawy HAE-C1-INH. Przebieg choroby może być różny w poszczególnych ciążach. Nasilenie napadów zmienia się w poszczególnych trymestrach (największe w I i III trymestrze ciąży). Obserwuje się zwiększenie częstości występowania napadów brzusznych, które mogą prowadzić do poronienia, porodu niewczesnego bądź przedwczesnego.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

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

Według międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021 w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D). Lek ten wskazywany jest także jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018). Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat, 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 w tej populacji.

Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, jednak 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 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 pC1-NH 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. Nie jest wymieniane w kontekście profilaktyki długoterminowej.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i stanowiska ekspertów klinicznych, należy uznać, że u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy brak jest alternatywnej aktywnej technologii medycznej stosowanej w długoterminowej profilaktyce nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania (10.02.2023 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Berinert oraz Haegarda nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 4 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Berinert stosowanego u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), uwzględniające wyniki dla populacji ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy:

- Levy 2020 i Craig 2019 – publikacje przedstawiająca wyniki fazy otwartej badania randomizowanego COMPACT (COMPACT-OLE), w zakresie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego (sc) stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE w podgrupie kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym;
- Fox 2021 – retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru *Berinert Patient Registry*, oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataków HAE oraz w profilaktyce HAE w podgrupie ciężarnych kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym;
- Triggianese 2022 – retrospektywne badanie kohortowe, oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataków HAE oraz w profilaktyce HAE w podgrupie ciężarnych kobiet z obrzękiem naczynioruchowym, leczonych w ośrodkach *Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema (ITACA)*.

Według publikacji Levy 2020 kobiety doświadczają częstszych i cięższych napadów obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do mężczyzn. Wyniki badania COMPACT-OLE wykazały, iż profilaktyka C1-INH (sc) jest bezpieczna i skuteczna u kobiet z HAE-C1INH. W badaniu udział wzięło 126 pacjentów, w tym 76 kobiet (60,3%) z czego 42 stanowiły kobiety w wieku rozrodczym. Podczas badania cztery kobiety zaszły w ciążę (średni wiek: 27 lat) i zgodnie z protokołem zostały wycofane z dalszego leczenia, jednak obserwowano je po zaprzestaniu leczenia do porodu, w celu oceny wpływu stosowania C1-INH (sc) na przebieg ciąży. Ciąża przebiegała prawidłowo we wszystkich przypadkach. Wszystkie 4 kobiety poddane ekspozycji na C1-INH (sc) w pierwszym trymestrze ciąży urodziły zdrowe dzieci (średnia waga: 3,1 kg), u których nie stwierdzono wrodzonych nieprawidłowości. Podczas aktywnego leczenia C1-INH (sc), wszystkie 4 pacjentki odpowiadały na leczenie. Po zaprzestaniu terapii u 2 z 4 pacjentek zgłoszono gwałtowny wzrost częstości napadów HAE.

W publikacji Craig 2019 również zawarto informację, że spośród 4 pacjentek przyjmujących C1-INH, które zaszły w ciążę w trakcie trwania badania COMPACT-OLE i zgodnie z protokołem zostały z niego wykluczone (pacjentki do momentu wykluczenia z badania otrzymały od 15 do 85 dawek C1-INH w pierwszym trymestrze ciąży), wszystkie urodziły zdrowe dzieci bez wad rozwojowych.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Fox 2021, wykorzystującym dane z międzynarodowego Rejestru Pacjentów (lata 2010-2014) dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Berinert, przeanalizowano wpływ stosowania inhibitora C1-esterazy na przebieg ciąży narażonych na działanie leku podczas rutynowego leczenia HAE. Przedstawiono wyniki dla 11 ciąż u 10 pacjentek stosujących C1-INH w leczeniu napadu HAE i/lub w profilaktyce HAE. Zdaniem autorów publikacji podawanie C1-INH kobietom w ciąży okazało się być bezpieczne i nie wiązało się z koniecznością leczenia zdarzeń niepożądanych. W przypadku 8 ciąż odnotowano urodzenie zdrowego dziecka. W pozostałych przypadkach 2 ciążę zakończyły się terminacją (w jednym przypadku dokonano aborcji w 8 tygodniu ciąży, w drugim nastąpiło spontaniczne poronienie tydzień po przyjęciu ostatniej dawki C1-INH, uznane za niezwiązane z leczeniem), natomiast jedna z pacjentek została utracona z obserwacji dwa miesiące przed przewidywaną datą porodu.

W retrospektywnym badaniu kohortowym Triggianese 2022 analizą objęto 168 ciąż u 87 kobiet z HAE. Pacjentki z grupy pierwszej przyjmowały w czasie ciąży C1-INH (51/168 ciąż), pacjentki z drugiej grupy nie stosowały C1-INH w trakcie ciąży (117/168 ciąż). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania spontanicznych poronień pomiędzy obserwowanymi grupami (11,7% vs 15,4%). U kobiet przyjmujących C1-INH w trakcie ciąży, po okresie ciąży wykazano znacznie niższą częstość wystąpienia objawów HAE, w porównaniu do grupy, w której C1-INH nie był stosowany. Wiek zajścia w ciążę kobiet z pierwszej grupy był wyższy niż kobiet z grupy drugiej, ponadto odnotowano tam większy odsetek porodów przeprowadzonych za pomocą cięcia cesarskiego. Częstość występowania powikłań położniczych ogółem była podobna w obu grupach, podczas gdy przypadki cukrzycy ciąży wystąpiły tylko w przypadku ciąż, w przebiegu których nie stosowano C1-INH.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.175.2023.1.AB z dnia 8.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Berinert 2000 nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Berinert 2000 zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (rozdz. 4.1 opracowania) przyjęto, że na jedno podanie zostaną wykorzystane 3 opakowania leku Berinert 2000. Średnią wagę pacjentek z HAE (76,4 kg) przyjęto wg analizy amerykańskiego instytutu ICER z 2018 roku. Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 16 216,70 PLN.

Biorąc pod uwagę, że ocena dotyczy stosowania leku Berinert 2000 u kobiet w ciąży, w obliczeniach przyjęto czas trwania terapii równy 6 miesięcy, zakładając, że z około 9-miesięcznego okresu ciąży należy odjąć czas niezbędny do potwierdzenia ciąży i czas potrzeby na złożenie wniosku o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego.

Koszt 6-miesięcznego (zgodnego z ChPL) stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 2,6 mln PLN. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść 10 osób (stanowisko ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach AWA Berinert (OT.4231.69.2022)), wydatki płatnika wyniosą blisko 25,8 mln PLN.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, stosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne. Profesor Jahnz-Różyk w swojej opinii wskazuje, że C1-INH jest lekiem pierwszego wyboru w ostrym napadzie, a także w profilaktyce krótkoterminowej kobiet w ciąży z uwagi na udowodnione bezpieczeństwo. Zgodnie z opinią Profesora Czarnobilskiej inhibitor C1-esterazy jest obecnie jedynym lekiem dopuszczonym do profilaktyki długoterminowej HAE u kobiet w ciąży i karmiących. Profesor Walczak wskazuje, że problem może stanowić fakt, iż dane odnośnie do bezpieczeństwa terapii w tej grupie oparte są na zbyt małych grupach. Ekspert zaznacza, że konieczne są dalsze badania. Ponadto Pani Profesor Czarnobilska zaznacza, że lanadelumab zgodnie z ChPL nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji, natomiast stosowane w HAE poza wskazaniami rejestracyjnymi danazol i kwas traneksamowy, nie wykazują znacznej skuteczności w profilaktyce napadów. Danazol jest bezwzględnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących z uwagi na liczne zaburzenia hormonalne, metaboliczne i ze strony układu sercowo-naczyniowego po jego zastosowaniu.

12. Źródła

Badania	
Craig 2019	Levy DS. et al 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. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2020 Feb 4;16:8. doi: 10.1186/s13223-020-0409-3. PMID: 32042283; PMCID: PMC7001333.
Fox 2021	Fox J. et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2017 May 1;38(3):216-221. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038. PMID: 28441992.
Levy 2020	Levy DS. et al. 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. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2020 Feb 4;16:8. doi: 10.1186/s13223-020-0409-3. PMID: 32042283; PMCID: PMC7001333.
Triggianese 2022	Triggianese P. et al. (2022) Pregnancy in women with Hereditary Angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Results from the ITACA cohort study on outcome of mothers and children with in utero exposure to plasma-derived C1-inh bitor. <i>Front. Med.</i> 9:930403. doi: 10.3389/fmed.2022.930403
Rekomendacje kliniczne	
AWMG 2019	Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. <i>Allergo J Int</i> 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. <i>J Clin Immunol.</i> 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. <i>Allergo J Int</i> 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. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.</i> 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). <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.</i> 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. <i>Allergy.</i> 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214.
Pozostałe publikacje	
ChPL Berinert 2000/3000	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000 oraz Berinert 3000 (aktualizacja: 12.2021 r.) https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (dostęp: 28.02.2023 r.)
Podręcznik Pediatrii MP - Olejniczak 2021	https://www.mp.pl/podrecznk/pediatrics/chapter/B42.167.19 .

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 20.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]	1 449
#2	Hereditary angioedema	3 280
#3	HAE	2 962
#4	((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)	4 888
#5	prophyla* OR prevent*	3 132 070
#6	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (prophyla* OR prevent*))	1 005
#7	C1 esterase inhibitor	2 775
#8	C1 inhibitor	9 098
#9	C1-INH	2 617
#10	pdC1INH	36
#11	CSL830	2
#12	Berinert	2 789
#13	Haegarda	2 781
#14	(((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)	9 219
#15	subcutaneous*	207 648
#16	((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*)	392
#17	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*)))	315
#18	lanadelumab	86
#19	Takhzyro	86
#20	dx-2930	87
#21	((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)	87
#22	((((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)))	76
#23	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*))) OR (((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)))	363
#24	pregnancy[MeSH Terms]	993 034
#25	pregnan*	1 118 330
#26	(pregnancy[MeSH Terms]) OR (pregnan*)	1 133 754
#27	((((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*))) OR (((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)))) AND ((pregnancy[MeSH Terms]) OR (pregnan*))	26

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Angioedemas, Hereditary/	23 882
2	Hereditary angioedema.af.	4 794
3	HAE.af.	24 506
4	1 or 2 or 3	45 283
5	(prophyla* or prevent*).af.	3 849 913
6	4 and 5	7 843
7	C1 esterase inhibitor.af.	2 078
8	C1 inhibitor.af.	4 141
9	C1-INH.af.	2 463
10	pdC1INH.af.	30
11	CSL830.af.	8
12	Berinert.af.	637
13	Haegarda.af.	68
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	6 306
15	"subcutaneous*".af.	484 521
16	14 and 15	969
17	6 and 16	507
18	lanadelumab.af.	354
19	Takhzyro.af.	47
20	dx-2930.af.	43
21	18 or 19 or 20	378
22	6 and 21	248
23	17 or 22	680
24	exp pregnancy/	755 920
25	"pregnan*".af.	1 087 597
26	24 or 25	1 088 588
27	23 and 26	62

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	147
#2	Hereditary angioedema	434
#3	HAE	731
#4	#1 OR #2 OR #3	838
#5	prophyla* OR prevent*	298 538
#6	#4 AND #5	416
#7	C1 esterase inhibitor	172
#8	C1 inhibitor	509
#9	C1 INH	186
#10	pdC1INH	7

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	CSL830	9
#12	Berinert	34
#13	Haegarda	12
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	532
#15	subcutaneous*	38 029
#16	#14 AND #15	135
#17	#4 AND #16	112
#18	lanadelumab	56
#19	Takhzyro	5
#20	dx-2930	18
#21	#18 OR #19 OR #20	69
#22	#4 AND #21	61
#23	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	28 537
#24	pregnan*	82 006
#25	#23 OR #24	82 311
#26	#22 AND #25	0
#27	#16 AND #25	9
#28	#27 AND #4	4

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

