



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert  
(inhibitor C1-esterazy, ludzki),  
we wskazaniach:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-29/2013

Data ukończenia: 16 stycznia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**HAE** - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**PPP** – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

**PPP+P** – perspektywa wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności .....	
3.3.2.2. Wyniki analizy skuteczności .....	
3.3.2.3. Wyniki analizy skuteczności .....	
3.3.2.4. Wyniki analizy skuteczności .....	
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	51
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	51
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>55</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	56
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	61
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	67

---

<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>70</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	77
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	77
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>78</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>78</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	78
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	78
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	79
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>79</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>80</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>91</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-19798-3/KB/13 z dnia  
13.11.2013 r. (data wpłynięcia do AOTM)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, kod EAN: 5909990713639

Wnioskowane wskazania:

- [redacted]

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*CSL Behring GmbH*

*Emil-von-Behring-Strasse 76*

*35041 Marburg*

*Niemcy*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*


*CSL Behring GmbH*

*Emil-von-Behring-Strasse 76*

*35041 Marburg*

*Niemcy*

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1.  - Pharming Group N.V., Darwinweg 24, NL-2333 CR Leiden.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, kod EAN: 5909990713639**, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniach: [REDACTED]

[REDACTED] został przekazany do AOTM dnia 13 listopada 2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-19798-3/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] et al., *Berinert<sup>®</sup> (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, Analiza problemu decyzyjnego*, Aestimo Sp. z o.o., Kraków 2013, Wersja 1.0,
- [REDACTED] et al., *Berinert<sup>®</sup> (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, Analiza kliniczna*, Aestimo Sp. z o.o., Kraków 2013, Wersja 1.0,
- [REDACTED] et al., *Berinert<sup>®</sup> (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet*, Aestimo Sp. z o.o., Kraków 2013, Wersja 1.1.

Pismem z dnia 17 grudnia 2013 r., znak AOTM-OT-4350-29(11)/AIK/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 18 grudnia 2013 r., znak MZ-PLR-460-19798-4/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy CSL Behring GmbH z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 10 stycznia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-19798-5/KB/13, przekazujące Agencji dokumentację wnioskodawcy, tj. uzupełnienie do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet. Wnioskodawca odniósł się do zastrzeżeń zgłaszanych przez AOTM należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione uzupełnienie nie zawiera przedstawienia wyników dodatkowych porównań z proponowanymi komparatorami.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest przedmiotem oceny Agencji po raz pierwszy.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

We wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy przedmiotem oceny Agencji były dotychczas 2 produkty lecznicze konestat alfa oraz stanazolol. W poniższej tabeli przedstawiono skrótowe informacje.



Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Finansowanie leku Ruconest (konestat alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”</b>			
<b>Ruconest (konestat alfa)</b>	Stanowisko RP nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> <i>Rada uważa za <b>niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”.</i> <i>Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych.</i>  <u>Uzasadnienie:</u> „Jest to rekombinowany, króliczy inh bitor esterazy C1, szybko przerywający ostre napady u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, po podaniu dożylnym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony. U uczulonych na białko królika (ok. 5% populacji), należy stosować preparat innego pochodzenia. W przypadkach opornych, stosuje się inh bitor kalikreiny lub bloker receptora bradykininy. Rada uważa, że w tych wskazaniach program lekowy jest zbyt trudny do realizacji.”	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Ruconest konestat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest). <u>Uzasadnienie:</u> „Ruconest w podaniu dożylnym jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w przerywaniu ostrych napadów u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony.”
<b>Zasadność wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanazolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy</b>			
<b>Winstrol (stanazolol)</b>	Stanowisko RP nr 92/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 68/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanazolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy. <u>Uzasadnienie</u> Winstrol (stanazolol) jest lekiem anabolicznym (17-alkilowana pochodna androgenów), zwiększającym syntezę inh bitora C-1 esterazy w wątrobie. Siła dowodów naukowych dotyczących efektywności stanazololu we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym jest bardzo mała. Nie wykazano różnicy między danazolem (dostępnym w Polsce) a stanazololem. Wg opinii 8 towarzystw naukowych, oba te leki, podobne w budowie i działaniu, mogą być stosowane w drugiej linii profilaktyki często nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stanazolol nie jest zarejestrowany przez EMA, zaś w USA i na Węgrzech został wycofany. Stanazolol sprowadzany był w Polsce na	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanazolol), tabletki 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanazolol), tabletki 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Siła dowodów naukowych dotyczących efektywności leku w przedmiotowym wskazaniu jest niewielka. Nie wykazano również różnicy między stanazololem a danazolem- lekami wykazującymi podobieństwo w strukturze oraz działaniu i, zgodnie z opiniami kilku towarzystw naukowych, mogącymi znaleźć zastosowanie w drugiej linii profilaktyki często nawracającego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		import docelowy w 3-7 przypadkach rocznie. Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie do jego finansowania ze środków publicznych. Stanozolol jest jednym z nielegalnych środków dopingujących w sporcie	wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stanozolol nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej. Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania leku ze środków publicznych.

## 2.4. Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema* – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I) lub niedobór (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (INH C1). Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Jeżeli rozwinię się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej. Jeżeli zajmuje przewód pokarmowy, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej, gdyż objawy mogą przypominać „ostry brzuch” – decyzja o leczeniu chirurgicznym ma wówczas kluczowe znaczenie. Jest to choroba mająca charakter nawracający. Ataki obrzęku pojawiają się w innych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki. (Szczeklik 2012)

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny. Typowo obrzęk zlokalizowany jest w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolicach narządów płciowych, dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i w przewodzie pokarmowym. (Szczeklik 2012)

### Epidemiologia

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000 – 50 000 osób. Typ I stanowi 80 – 85% przypadków (Szczeklik 2012). Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4 000. (Rekomendacja nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych).

### Etiologia i patogeneza

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest z niedoborem INH C1. Schorzenie to dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Tradycyjny podział wyróżnia dwa warianty HAE (typ I, typ II), oba związane z mutacjami genu dla C1-INH zlokalizowanego na jedenastym chromosomie.

**Typ I** występujący u 85% chorych z HAE charakteryzuje się niskim stężeniem C1-INH w osoczu, co jest spowodowane upośledzoną jego produkcją na skutek licznych mutacji w genie.

**Typ II** w przebiegu którego stężenie C1-INH w osoczu jest prawidłowe lub zwiększone, ale jest on pozbawiony aktywności biologicznej, występuje u pozostałych 15% chorych z HAE.

Oprócz wyżej wymienionych, w obrębie grupy wrodzonych obrzęków naczynioruchowych opisywany jest jeszcze jeden wariant tej choroby - **obrzęk naczynioruchowy zależny od estrogenów**, dawniej określany jako **typ III**. Ten rodzaj obrzęku spotykany jest tylko u kobiet. Genetyczny defekt leżący u podłoża tej choroby jak i patomechanizm jej powstawania jest jeszcze nieznan. Obrzęk pojawia się u predysponowanych pacjentek w stanach podwyższonego poziomu estrogenów w osoczu takich jak: ciąża, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja. Objawy kliniczne są takie same jak w tradycyjnym wrodzonym obrzęku naczynioruchowym i pojawiają się zwykle 14-21 dni po zapłodnieniu lub 7-14 dni po rozpoczęciu doustnej antykoncepcji lub hormonoterapii. Badania laboratoryjne u tych chorych wskazują prawidłowe stężenie oraz prawidłową aktywność biologiczną C1-INH. Dlatego określanie tego wariantu klinicznego jako typ III jest mylące i kontrowersyjne (Szczeklik 2012)

### Klasyfikacja:

ICD-10 D84.1

### Obraz kliniczny

W typach I i II pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, chociaż mogą przez wiele lat nie pojawić się wcale, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności C1-INH. Z wiekiem nasilenie objawów oraz ich częstość

maleją i mogą one zupełnie ustąpić około 70-80 roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i ich częstość różnią się między poszczególnymi chorymi. U niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, u innych raz na kilka lat. Obrzęk pojawia się najczęściej nieoczekiwanie, chociaż zauważono, że może być wywoływany m.in. przez: stres, urazy tkanek (zwłaszcza leczenie stomatologiczne – nawet 50% przypadków), ucisk tkanek, infekcję, miesiączkę, przyjmowanie doustnej antykoncepcji oraz narażenie na wysoką lub niską temperaturę. Podkreśla się także rolę czynników endogennych, które na skutek aktywacji dopełniacza mogą powodować pojawienie się objawów. Dotyczy to zwłaszcza ognisk zapalnych w organizmie (próchnica zębów, zapalenie migdałków i zatok, ropne zmiany skórne). Opisywana jest również rola niektórych patogenów w powstawaniu obrzęku. Wykazano, na przykład, że ataki ze strony przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych *Helicobacter pylori*, a objawy ogólne u osób zakażonych wirusami (EBV i parwowirus B19). Charakterystycznym objawem klinicznym choroby jest nawracający obrzęk, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Zajmuje tkankę podskórną i podśluzówkową, narasta powoli i stopniowo (przez 12-36 godzin). Może osiągać duże rozmiary i ustępuje samoistnie po około 2-5 dniach. Jest dobrze odgraniczony od sąsiednich tkanek, nie towarzyszy mu świąd ani pokrzywka. Jednakże w okresie narastania obrzęku może pojawić się rumień prodromalny, który można pomylić z pokrzywką. Różnicujący jednak jest fakt jego nieustępowania po leczeniu przeciwhistaminowym. Niekiedy chory odczuwa ból, który nie jest związany bezpośrednio z obrzękiem, ale z uciskiem na okoliczne tkanki. Najczęstsza lokalizacja obrzęku to kończyny, zarówno górne, jak i dolne, twarz, jama ustna (język, podniebienie miękkie) i genitalia. Obrzęki skórne występują prawie u wszystkich chorych. Do typowych lokalizacji powstawania obrzęku należą również błona podśluzowa przewodu pokarmowego oraz górne drogi oddechowe (głównie krtani). Rzadsze objawy HAE to bóle głowy, zajęcie pęcherza moczowego (anuria, zastój moczu w pęcherzu), nerek (kolka nerkowa) czy obrzęk mięśni (Szczeklik 2012).

### Monitorowanie

Pomiar stężenia C4 oraz stężenia i/lub aktywności C1 INH służy do monitorowania efektu terapeutycznego u pacjentów. (Szczeklik 2012)

### Leczenie i cele leczenia

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie intensywne. W ramach opieki przewlekłej szczególną uwagę należy zwracać na chorych, u których wystąpił choć raz epizod obrzęku w jamie ustnej i (lub) krtani. W momencie kolejnego wystąpienia objawów powinni być niezwłocznie hospitalizowani w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie istnieje możliwość intubacji oraz podłączenia do respiratora lub wykonania tracheotomii w przypadku ograniczenia drożności dróg oddechowych. Nawet powoli nasilający się obrzęk może w ciągu kilku minut doprowadzić do zamknięcia dróg oddechowych. W sytuacji wystąpienia objawów brzusznych leczenie jest przede wszystkim objawowe – stosuje się leki przeciwbólowe, uzupełnianie płynów, leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe. Przy nasilonych atakach należy uzupełnić niedobór C1 INH. W przypadku obrzęków obwodowych (zlokalizowanych głównie w skórze) leczenie przyczynowe zazwyczaj nie jest konieczne.

**Leczenie ostrego HAE** zależy od jego nasilenia. U chorych z niedoborem C1 INH leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i adrenalina są nieskuteczne.

1. Koncentrat INH C1 – lek z wyboru w przypadku obrzęku zagrażającego życiu (głównie krtani), do rozważenia u chorych z ciężkim obrzękiem ściany jelita. W zależności od masy ciała (<50 kg; ≥ 50 kg; i <100 kg; ≥ 100 kg) podaje się odpowiednio 500, 1000 lub 1500 IU. Efekt kliniczny pojawia się po 0,5 – 1,5 h, a objawy ustępują w ciągu ok. 24 h.
2. Androgeny – stanozolol (do 16 mg/d) albo danazol (do 1g/d), można podać chorym z obrzękiem obwodowym lub obrzękiem ściany jelita, aby uzyskać szybsze ustąpienie objawów. Trzeba pamiętać, że działanie androgenów zaczyna się dopiero po kilku godzinach od podania. Nie wolno stosować podczas I i II trymestru ciąży.
3. Kwas traneksamowy (p.o. lub i.v.) 15 mg/kg mc. co 4 h.
4. Leki przeciwbólowe (np. NLPZ) – można podać chorym z obrzękiem ściany jelita w celu złagodzenia bólu.
5. Świeżo mrożone osocze – podaje się (400 ml) w ostateczności, tylko wtedy gdy koncentrat C1 INH nie jest dostępny; paradoksalnie może nasilić objawy.
6. Modulatory szlaku kinin – ekalantyd (rekombinowany wybiórczy silny inhibitor osoczowej kalikreiny, podawany s.c.) i ikatybant (wybiórczy antagonistą BK2R, podawany i.v. lub s.c.); leki te dają efekt kliniczny do 4h od podania. (Szczeklik 2012)

**Profilaktyka krótkoterminowa** u chorych poddawanych niewielkim zabiegom chirurgicznym (stomatologia, „mała chirurgia”:

1. Zbędna, jeśli jest dostępny koncentrat C1 INH
2. W przeciwnym razie należy podawać danazol 2,5-10 mg/kg/d (maks. 600 mg/d) przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu.

Profilaktyka krótkoterminowa u chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym:

1. Jeśli koncentrat C1 INH jest dostępny, należy 1h przed zabiegiem podać go w dawce w zależności od masy ciała (<50 – 500 j; ≥ 50 kg i <100 kg – 1000 j.; ≥ 100 kg – 1500 j.)
2. W przeciwnym przypadku należy stosować danazol (dawkowanie jw.), a jeśli i ten lek nie jest dostępny – przetoczyć świeżo mrożone osocze (10 ml/kg, 2 j. po 400 ml dla dorosłej osoby) co najmniej 1 h przed zabiegiem

**Profilaktyka długoterminowa:**

1. Androgen, np. danazol; proponowane sposoby dawkowania:
  - a. Indukcja dużymi dawkami z następczą redukcją dawki – 400-600 mg/d przez 1 miesiąc; redukcja o 1/3 dawki lub o 100 mg/d co miesiąc; przy dawce 200 mg/d redukcja o 50 mg/d co 2 miesiące; przy dawce 100 mg/d redukcja o 50 mg/d co 3 miesiące; min dawka podtrzymująca 50 mg/d przez 5 dni w tygodniu; w razie wystąpienia objawów konieczne rozpoczęcie leczenia od początku i następnie redukcja dawki do dawki większej niż poprzednio stosowana.
  - b. Indukcja małymi dawkami z następczym zwiększaniem dawki – 200 mg/d przez 1 miesiąc; jeśli nie ma efektu, zwiększanie dawki do 300 mg/d na 2-4 tyg.; jeśli nie ma efektu zwiększanie dawki do 400 mg/d na 2-4 tyg.; jeśli kontrolę objawów uzyskano przy dawce 200 mg/d, zmniejszenie dawki do 100 mg/d na 1 miesiąc, a jeśli przy dawce 100 mg to zmniejszenie do 50 mg lub 100 mg co drugi dzień; w razie wystąpienia objawów zwiastunowych należy na kilka dni podwoić stosowaną dawkę.
2. Kwas traneksamowy (mniej skuteczny od androgenów) 30-50 mg/kg/d w 2 lub 3 dawkach podzielonych
3. Jeśli ww. leki nie są dostępne, natomiast jest dostępny koncentrat inhibitora C1, chory może go stosować samodzielnie w razie wystąpienia objawów zwiastunowych. (Szczeklik 2012)

**Przebieg naturalny i rokowanie**

W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji. Chociaż w HAE niedobór INH C1 występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. U ok. 5% chorych z niedoborem inhibitora nie występują żadne objawy kliniczne. Podśluzówkowy obrzęk gardła, języka lub krtani występuje przynajmniej raz w życiu u ok. 50% chorych, a u części powtarza się wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp. (Szczeklik 2012)

Źródło: Raport AOTM-RK-431-7/2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Berinert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml, opakowanie: 1 fiolka z proszkiem + 1 fiolka z rozpuszczalnikiem + 1 zestaw do podawania, 500 j.m. EAN13: 5909990713639
<b>Substancja czynna</b>	Inhibitor C1-esterazy, ludzki
<b>Droga podania</b>	Dożylnie (i.v.)
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Inhibitor C1-esterazy jest osoczną glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1-esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi.</p> <p>Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-antytrypsyna i inne.</p> <p>W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.</p> <p>Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kallikreiny.</p> <p>Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.</p>

Źródło: ChPL Berinert, dokumentacja wniosku

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Krajowa nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 15705
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	17.06.2009 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	[Redacted]
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w terapii niedoboru inhibitora C-1 esterazy.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Sposób podawania: Berinert musi być rekonstruowany zgodnie z instrukcją zawartą w opakowaniu leku. Roztwór leku po rekonstrukcji powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym albo we wlewie (4 ml/min).</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.
<b>Przeciwwskazania</b>	Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	TAK: 16 października 1992 przez FDA

Źródło: ChPL Berinert, dokumentacja wniosku, strona FDA.gov:

<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm189415.pdf>

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

Źródło: dokumentacja wniosku

#### Opis proponowanego programu lekowego

Nie dotyczy.

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (WAO 2012, HAIWG 2011, SEAIC 2011, CHEAN 2010, ASCIA 2010, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010 - Bowen 2010, oraz Konsensus brytyjskich ekspertów z 2005 r. – Gompels 2005).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie inhibitora C1 esteraazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków HAE. Wśród innych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrych ataków HAE wymieniono: rekombinowany C1-INH- konestat alfa, ekalantyd, ikatybant, SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza, kwas traneksamowy, a w przypadku profilaktyki krótkoterminowej zalecane są oprócz C1-INH: preparatu świeżo mrożonego osocza, ikatybant, danazol, stanazolol.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia i profilaktyka krótkoterminowa ostrych ataków HAE

Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<b>WAO 2012</b> World Allergy Organization  Nie zgłoszono konfliktu interesów	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów (jakość i siłę rekomendacji oceniono w skali GRADE)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. We wszystkich atakach, które powodują osłabienie / zaburzenia i / lub obejmują okolice twarzy, szyi, lub brzucha należy rozważyć leczenie na żądanie. Leczenia ataków obejmujących górne drogi oddechowe jest obowiązkowe (D, silna).</li> <li>2. Rekomenduje się leczenie ataków najszybciej jak to możliwe (D, silna)</li> <li>3. Rekomenduje się <b>leczenie ataków HAE</b> przy pomocy <b>INH C1, ekalantylu, ikatylantu</b> (A, silna)</li> <li>4. W przypadku, gdy powyższe leki są niedostępne, stosować należy <b>SDP (solvent/detergent treated plasma)</b> lub <b>preparat świeżo mrożonego osocza</b> (D, silna)</li> <li>5. Rekomenduje się wczesne wykonanie intubacji lub tracheotomii w postępującym obrzęku górnych dróg oddechowych. (D, silna)</li> <li>6. Nie rekomenduje się użycia doustnych antyfibrynolityków w leczeniu ataków choroby (A, silna)</li> <li>7. <b>Krótkoterminowa profilaktyka</b> powinna być rozważona przed zabiegami chirurgicznymi, szczególnie dentyściami/ w obrębie jamy ustnej, kiedy konieczna jest intubacja pacjenta, kiedy zabieg obejmuje górne drogi oddechowe lub gardło oraz w przypadku bronchoskopii lub endoskopii (D, silna)</li> <li>8. Preferowaną terapią ataków HAE u dzieci jest <b>osoczowy INH C1</b> (D, silna)</li> <li>9. W trakcie ciąży i w okresie laktacji INH C1 jest terapią preferowaną (D, silna).</li> </ol>
<b>HAIWG 2011</b> Hereditary Angioedema International Working Group  Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Konsensus ekspertów w oparciu o wyniki badań klinicznych	<p><b>Leczenie ataków choroby</b></p> <p>Wszyscy pacjenci z niedoborem INH C1 na wypadek wystąpienia ataku powinni mieć dostęp do przynajmniej jednego z leków: <b>osoczopochodny lub rekombinowany C1-INH, ikatylant, ekalantyl</b> (wysoka skuteczność tych leków potwierdzona w badaniach klinicznych).</p> <p>Podczas spotkania nie omawiano profilaktyki krótkoterminowej.</p>
<b>SEAC 2011</b> Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology  Publikacja została zfinansowana przez SEAC oraz IdiPaz	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów	<p><b>Leczenie ataków choroby:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie należy rozpocząć tak szybko jak jest to możliwe.</li> <li>2. Rekomenduje się podanie <b>osoczowego INH C1</b> dożylnie w dawce 20 j./kg</li> <li>3. Rekomenduje się podanie podskórnie 30 mg <b>ikatylantu</b></li> <li>4. Jeśli powyższe leki nie są dostępne rekomenduje się podanie <b>ekalantylu, preparatu świeżo mrożonego osocza, kwasu traneksamowego</b>.</li> </ol> <p><b>Profilaktyka krótkoterminowa:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilaktyka krótkoterminowa zalecana jest w przypadku pacjentów, którzy mają być poddani zabiegom chirurgicznym.</li> <li>2. Rekomenduje się podanie <b>osoczowego INH C1</b> (dorośli 500-1500 j. 1-4h przed zabiegiem; dzieci 20 j./kg 1h przed zabiegiem) lub <b>preparatu świeżo mrożonego osocza</b> (dorośli 2 j. (400ml) 1h przed zabiegiem; dzieci 10ml/kg 1h przed zabiegiem)</li> <li>3. Rekomenduje się podanie androgenów: <b>danazol</b> (dorośli 400-600 mg/24h przez 5-7 dni przed zabiegiem i 2-3 dni po zabiegu; dzieci 10 mg/kg/dzień przez 5-7 dni przed zabiegiem i 2-3 dni po zabiegu) lub <b>stanozolol</b> (dorośli 4-6 mg/24h przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu)</li> <li>4. Rekomenduje się podanie leków antyfibrynolitycznych: <b>kwas traneksamowy</b> (dorośli 1g/6h przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu; dzieci 500mg/6h przez 2 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu)</li> </ol>

Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p><b>CHAEN 2010</b> Canadian Hereditary Angioedema Network, Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology</p> <p>Autorzy rekomendacji zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Konsensus ekspertów</p>	<p>Postępowanie w przypadku wystąpienia <b>ostrego ataku</b> dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego polega na rozpoczęciu leczenia najszybciej jak to tylko możliwe, aby nie dopuścić do takiego rozwoju ataku, który zagrażałby życiu chorego. Rodzaj postępowania doraźnego zależy od umiejscowienia obrzęku. Stosowanie <b>INH C1</b> zaleca się, jako leczenie I linii. Natomiast, jako leki II linii rekomendowane są: <b>androgeny</b>, traktowane detergentami <b>osocze</b> lub <b>świeżo mrożone osocze</b>. W przypadku ciężkich, zagrażających życiu obrzęków krtani zaleca się postępowanie chirurgiczne (intubacja lub tracheotomia).</p> <p>W profilaktyce krótkoterminowej</p>
<p><b>ASCIA 2010</b> Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</p> <p>Bark danych dot. konfliktu interesów</p>		<p>W przypadku <b>ostrych napadów</b> obrzęku naczynioruchowego zaleca się stosowanie koncentratu <b>inhibitora C1 esterazy</b> lub <b>ikatybantu</b>. Autorzy wytycznych wskazują na wysokie koszty i ograniczoną dostępność koncentratu inhibitora C1 esterazy w Australii.</p> <p>W ramach <b>krótkoterminowej profilaktyki</b>, w przypadku dużych zabiegów: koncentrat inhibitora C1 esterazy <b>Berinert</b>, a w przypadku małych zabiegów: brak leczenia, a w razie konieczności zastosować koncentrat inhibitora C1 esterazy lub <b>ikatybant</b>. Można podać <b>danazol</b> przez 5 dni przed i 2 dni po zabiegu.</p>
<p><b>International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010</b> (Bowen 2010)</p> <p>Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów. Wytyczne są efektem cyklicznych aktualizacji wytycznych z 2003 roku – Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema</p>	<p><b>Leczenie ataków choroby:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Leczenie powinno zostać rozpoczęte tak szybko jak to możliwe</li> <li>2.Rekomenduje się podawanie <b>osoczonego I NH C1</b> dożylnie w dawce 20 j./kg lub <b>ikatybantu</b> 30 mg podskórnie lub <b>ekalantydu</b> 30 mg/podskórnie.</li> <li>3.Rekomenduje się podanie <b>konestatu alfa</b></li> <li>4.Jeśli nie są dostępne powyższe leki rekomenduje się podanie <b>SDP</b> lub <b>preparatu mrożonego osocza</b>. Możliwe jest też podanie podwójnej dawki androgenów pacjentom przyjmujących profilaktykę tymi lekami.</li> <li>5.Rekomenduje się wczesną intubację pacjenta w przypadku obrzęku górnych dróg oddechowych.</li> </ol> <p><b>Profilaktyka krótkoterminowa:</b></p> <p>Małe zabiegi chirurgiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.W przypadku dostępności osoczonego <b>INH C1</b> – nie ma potrzeby prowadzenia profilaktyki</li> <li>2.W przypadku braku osoczonego <b>INH C1</b> – rekomenduje się profilaktykę 5 dni przed zabiegiem i do 2-5 dni po zabiegu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a)<b>Danazolem</b>; 2,5-10 mg/kg/dzień, max 600 mg/dzień) z wyłączeniem okresu pierwszych dwóch trymestrów ciąży</li> <li>b)<b>Stanozolem</b> 4-6mg/dzień</li> </ol> </li> </ol> <p>Duże zabiegi chirurgiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Rekomenduje się podawanie osoczonego <b>INH C1</b> 6 godzin przed zabiegiem, druga dawka powinna być dostępna dla pacjenta w razie potrzeby.</li> <li>2.W przypadku, gdy osoczowy <b>INH C1</b> nie jest dostępny rekomenduje się stosowanie danazolu, a jeśli nie jest dostępny <b>SDP</b> lub mrożony preparat osocza.</li> </ol>



Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<b>Konsensus brytyjskich ekspertów 2005</b> (Gompels 2005)  Brak informacji dotyczących konfliktu interesów	Konsensus ekspertów	<b>Leczenie ataków choroby:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>osoczowy INH C1:</b> u dorosłych: 500- 1500 j.m., można zastosować dodatkową dawkę jeśli objawy utrzymują się &gt;2 godz., u dzieci: &lt;10 r.ż. 500 j.m., &gt;10 r.ż. 1000 j.m.</li> <li>•<b>androgeny:</b> danazol do 1 g/dzień, stanazolol do 16 mg/dzień</li> <li>•<b>kwas traneksamowy</b> 1 g 4 razy dziennie w ciągu 48 godz.</li> <li>•<b>świeżo mrożone osocze</b> – 2 jednostki (ty ko w przypadku, gdy_INH C1 nie jest dostępny)</li> </ul> <b>Profilaktyka:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>osoczowy INH C1:</b> u dorosłych: 500- 1500 j.m., u dzieci: &lt;10 r.ż. 500 j.m., &gt;10 r.ż. 1000 j.m. do 24 h przed zabiegiem</li> <li>•<b>androgeny:</b> dorośli: danazol 100-600 mg/dzień przez 48 godz. przed i po zabiegu; stanazolol 2-6mg/dzień przez 48 godz. przed i po zabiegu; dzieci: danazol 300 mg/dzień przez 48 godz. przed i po zabiegu;</li> <li>•<b>kwas traneksamowy</b> dorośli: 1 g 4 razy dziennie w ciągu 48 godz. przed i po zabiegu; dzieci: 500 mg 4 razy dziennie w ciągu 48 godz. przed i po zabiegu</li> </ul>

Źródło: Raport AOTM-DS-435-4/2012, Raport AOTM-RK-431-7/2013

W toku prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała jedno stanowisko eksperckie od [REDAKTOWANO] Natomiast w czasie oceny leku Ruconest we [REDAKTOWANO] Agencja otrzymała 4 stanowiska eksperckie w omawianym wskazaniu.




W związku z powyższym oraz mając na celu możliwie najpełniejszą analizę zebranych danych zdecydowano o przedstawieniu wszystkich uzyskanych opinii klinicystów w omawianym wskazaniu, tj. nadesłanych do Agencji również w postępowaniu prowadzonym dla leku Ruconest. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.

W związku z powyższym przedstawione poniżej stanowiska eksperckie dla leku Ruconest dotyczą wyłącznie pierwszego z wnioskowanych wskazań leku Berinert, tj. **leczenia ostrego HAE**, brak jest natomiast opinii dotyczących profilaktyki HAE.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez Berinert/Ruconest	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANO]	1. Berinert - stosowany w Polsce od ponad 30 lat jest, w krakowskim Ośrodku Obrzęku Naczynioruchowego przy Zakładzie Alergologii Klinicznej, a w ostatnich latach w różnych rejonach kraju zależnie od przebywania chorego z rozpoznaniem obrzęku naczynioruchowego na tle niedoboru C1 inh bitora. [REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO] Berinert może zastąpić Ruconest i Firazyrl w przypadkach mniejszej ich skuteczności lub ujawnionej nietolerancji na podstawie obserwacji lekarza. Jedynie Berinert może być stosowany u chorych z obecnością p-ciał dla naskórka królika u kobiet w ciąży oraz dzieci i młodzieży do 18 rz. [REDAKTOWANO] Berinert	Wg moich własnych danych szacunkowych koszt leczenia napadu porównywalny dla wszystkich 3 zarejestrowanych leków. W mojej ocenie koszt skutecznego leczenia ostrego napadu obrzęku u wskazanych chorych preparatami Ruconest, Berinert i Firazyrl jest zbliżony i zależy od nasilenia i lokalizacji obrzęku oraz stopnia zagrożenia życia. Zgodnie z	Wg moich własnych szacunkowych danych: skuteczność wszystkich zarejestrowanych leków jest porównywalna jedynie wybiórczo w pojedynczych przypadkach można obserwować indywidualne różnice.  Podobnie wg danych z piśmiennictwa i opinii Krakowskiego Ośrodka HAE, opartej o wyniki	W Polsce Berinert P jest lekiem stosowanym od ponad 30 lat - początkowo w Krakowskim Ośrodku Specjalistycznym, a od kilku lat w różnych rejonach kraju zależnie od przebywania chorego w ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego u chorych z HAE.  W ramach badań klinicznych w okresie 2005 – 2011 stosowany był

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez Berinert/Ruconest	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>[redacted]</p> <p>2. Icatybant ( Firazyr) bloker receptorów B2 bradykininy do stosowania podskórnego w latach 2008 – 2011 był stosowany u osób od 12 rz. , w krakowskim Ośrodku Obrzęku Naczynioruchowego przy Zakładzie Alergologii Klinicznej w ramach badań klinicznych oraz w r. 2012 w ramach refundacji MZ (odwołanej w r. 2012) w leczeniu ciężkich napadów obrzęków</p> <p>3. Ruconest (rhC1 inh) - inhibitor C1esterazy otrzymywany za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików od wielu lat ( od 2004 ) jest stosowany u chorych od 18 rz ( po wykluczeniu istnienia u nich p-ciał dla naskórka królika) w Ośrodku Obrzęku Naczynioruchowego przy Zakładzie Alergologii Klinicznej. Początkowo w ramach badań klinicznych a od 2 lat po rejestracji leku w kraju w leczeniu chorych z niedoborem C1 inh bitora. Wg mojej opinii, jak i i danych z piśmiennictwa skuteczność Berinertu P, Ruconestu i Firazyru jest porównywalna, a szacunkowy odsetek rejestrowanych chorych z HAE wymagających podania tych leków w ostrym napadzie waha się w granicach 25-30% rejestrowanych w krakowskiej bazie chorych ( j.w). W prewencji krótkoterminowej stosowane są jedynie Berinert i Ruconest.</p> <p>W przypadku braku leków jw. stosować można ze wskazań życiowych : 4. świeże mrożone</p>	<p>może zastąpić Ruconest u osób z objawami nietolerancji wg oceny lekarza leczącego. Berinert jedynie może być stosowany w tym wskazaniu u chorych z obecnością p-ciał dla naskórka królika oraz u kobiet w ciąży, u dzieci i młodzieży do 18 rz. Wprowadzenie wnioskowanej technologii zabezpieczy chorych z niedoborem C1 inhibitora w skuteczny lek w leczeniu groźnego obrzęku i leczeniu zapobiegawczym.</p> <p>Przy dostępie innych technologii we wskazaniu jak na formularzu wybór leku należy do lekarza i oparty jest na wcześniejszej obserwacji jego skuteczności i tolerancji.</p> <p>Wnioskowana technologia może zastąpić Ruconest lub Firazyr w leczeniu groźnego napadu. W prewencyjnym leczeniu może zastąpić Ruconest. Firazyr nie jest stosowany w leczeniu zapobiegawczym.</p>	<p>międzynarodowym consensusem stosuje się zwykle u dorosłych : Berinert 20 U/kg ( średnio 2 op) - także u dzieci Ruconest 50 U/kg ( średnio 2 op) Firazyr 30 mg- 1 op</p> <p>Waga chorego lub nasilenie napadu może wymagać indywidualnego zwiększenia tych dawek.</p> <p>Wg mojej orientacji w przeliczeniu na koszt leku są to ceny porównywalne: 1 op. Berinertu kosztuje 4 000 zł najczęściej osobie dorosłej podajemy 2 op 1 op. Rucones 4 500 1 op. Firazyru 7 500 zł, najczęściej podajemy 1 op osobie dorosłej</p>	<p>prowadzonych od lat badań klinicznych skuteczność Berinert P, Ruconestu i Firazyru w leczeniu ostrego napadu obrzęku na tle niedoboru C1 inhibitora oraz skuteczności Berinertu i Ruconestu w prewencji przedzabiegowej jest porównywalna przy zastosowaniu stosownej dawki preparatu w przeliczeniu na masę ciała chorego i z uwzględnieniem oceny ciężkości napadu u chorego.</p>	<p>także Firazyr oraz Ruconest w Krakowskim Ośrodku. Od 2 lat stosuje się w całym kraju Ruconest. Firazyr był stosowany w leczeniu chorych jedynie w 2012 – przez okres trwania refundacji.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez Berinert/Ruconest	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	osocze. Stosuje się u chorych z ciężkim napadem obrzęku u osób z niedoborem C1 inhibitora jednak tylko w przypadkach zagrożenia życia i braku leków jw. ze względu na możliwość odczynów ubocznych ( w tym anafilaktycznych ) i możliwość przeniesienia infekcji.				
<b>Opinie ekspertów przesłane w toku prac na oceną leku Ruconest</b>					
	Berinert P	Ruconest częściowo zastąpi Berinert P, wyeliminuje stosowanie wlewu immunoglobulin, świeżo mrożonego osocza, podawanie preparatów antyfibrynolitycznych ( kwas epsilon-amino- kapronowy-EACA) i atenuowanych androgenów (danazol, stanozolol)	Atenuowane androgeny, leki antyf brynolityczne	Inhibitor C-1 jest najskuteczniejszym, szybko działającym i łatwym w stosowaniu lekiem	
	Zalecana winna być metoda leczenia dożylnym preparatem C1 inh. Należy podać , w przypadku chwilowego jego niedoboru i niemożliwości szybkiego jego podania duże dawki kortykosteroidów. W przypadku braku tego preparatu (w jego oczekiwaniu) należy podać preparat androgenów . Można również podać preparaty antyfibrynolityczne , hamujące aktywność plazminy, które ograniczają zużycie C1 inh. - np. kwas E- amino kapronowy, kwas traneksamowy. Dzieciom tym należy zalecić un kanie urazów fizycznych i stresów psychicznych	Na obecnym etapie wiedzy, jeżeli uwzględnimy błędy wykluczające zastosowanie tego preparatu, jest on najlepszym lekiem rekomendowanym w leczeniu tej wady.	Hormony kory nadnercza np. Prodnizol lub androgeny, ale to postępowanie winno być chwilowe do podanie C1 inh.	Najskuteczniejsze postępowanie lecznicze winno polegać na substytucji C1 inh. Jest to czynnik powodujący normalizację zaburzonego układu dopełniacza. Niestety ten rodzaj wady ma tendencję do nawrotów, tak że pacjent musi być tego świadomy.	
	Koncentrat inhibitora C1 otrzymywany z osocza (Berinert P) - obecnie niedostępny (teoretyczne zagrożenie przenoszenia czynników zakaźnych)	Preparat zawiera rekombinowany inhibitor C1 w związku z tym potencjalnie zastępuje podawanie inhibitora C1 otrzymywanego z ludzkiego osocza (berinert P) i	Nie dysponuję odpowiednią analizą farmakoekonomiczną.	W w/w wskazaniu najskuteczniejszą terapią wydaje się być uzupełnianie niedoboru inh bitora C1 jako działanie ingerujące w podstawowy patomechanizm choroby. Ważnym	


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez Berinert/Ruconest	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Świeże mrożone osocze - potencjalne ryzyko przeniesienia zakażeń i wstrząsu anafilaktycznego</p> <p>Icant bant (Firazyr) - inhibitor receptora B2 dla bradykininy - Skuteczny (w dwóch na trzy badaniach znanych recenzentowi) i dobrze tolerowany. Skraca okres ustąpienia napadu. W Polsce dostępny na „import docelowy”. Nie znam liczby chorych przyjmujących preparat.</p> <p>Leki, które ze względu na mniejszą skuteczność są stosowane, jako drugiego wyboru:</p> <p>Antyfibrynolityki: Kwas traneksamowy - jest antyfibrynolitykiem z wyboru w leczeniu HAE, oraz kwas aminokapronowy - ze względu na działania niepożądane, rzadziej stosowany.</p> <p>Androgeny - Stanazolol i danazol - mniejsza aktywność w leczeniu stanów ostrych</p> <p>Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe są zazwyczaj nieskuteczne</p>	podawanie mrożonego osocza.		mediatorem w patogenezie choroby jest bradykinina. Starsze leki – inhibitory kal kreiny - ze względu na działanie niepożądane zostały wycofane. Nowy lek -icant bant (Firazyr), który jest inhibitorem receptora B2 dla bradykininy jest skuteczny w większości badań kontrolowanych placebo. W szeregu krajów w tym USA analizy farmakoekonomiczne zdecydowały o dostępności leków używanych w HAE .	

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [PLN]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatnoś ci	Dopłata świadczenie biorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Konestat alfa	Ruconest, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	1 fiolka	5909990796090	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa	3 780,00	4 047,11	4 047,11	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	ryczałt	3,20

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Ponadto, w zgodzie z *Zarządzeniem Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* w ramach świadczeń gwarantowanych refundowane są także preparaty świeżo mrożonego osocza. Szczegółowe dane dotyczące finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd świadczeń gwarantowanych w Polsce w danym wskazaniu

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Źródło
5.53.01.0001322	Przetoczenie osocza	2,16 za każdą jednostkę	Zarządzeniem Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 zał. 2012_090_DSOZ_zal_2
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	Zarządzeniem Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 zał. 2012_090_DSOZ_zal_3

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: The Cochrane Library, Medline przez Pubmed oraz EMBASE, także Center for Reviews and Dissemination.

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy). Włączano publikacje z okresu ostatnich 10 lat (od 2003 r.) w języku angielskim oraz polskim. Z przeglądu wykluczano natomiast prace będące przeglądami niesystematycznymi, publikacje w których nie przedstawiono wyników badań klinicznych oraz dotyczące innych inhibitorów C1 niż Berinert (tj. Cinryze).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 przeglądów systematycznych dotyczących ocenianego leku (*De Serres 2003 i Keating 2009, Prematta 2008, Longhurst 2007, Kawalec 2013, Bork 2013*).

W dniach 3 i 4 grudnia 2013 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Berinert [REDACTED] opublikowanych w języku polskim lub angielskim.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa wykonanego przez AOTM nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych spełniających ustalone kryteria selekcji.

W poniższej tabeli przedstawiono opis wszystkich opracowań wtórnych przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną leku Berinert w leczeniu i profilaktyce ostrych napadów HAE

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Kawalec 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u>  Opracowanie zostało sfinansowane przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie efektywności klinicznej konestatu alfa (rhC1-INH), naturalnego inhibitora C1-esterazy oraz ikatybantu w leczeniu ostrych obrzęków u osób dorosłych z HAE  <b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny (do 8 maja 2012 roku)</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli chorzy z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym spowodowanym niedoborem inhibitora C1-esterazy (HAE) z ostrymi atakami obrzęku  <u>Oceniana interwencja:</u> konestat alfa (rhC1-INH), naturalny inhibitor C1-esterazy (C1-INH) oraz ikatybant</p>	<p><b>Włączone badania: RCT</b>  rhC1-INH vs placebo (C1 1205-01, C1 1304-01, zbiorcze wyniki obu badań w ChPL Ruconest)  ikatybant vs placebo (FAST-1: Cicardi 2010, FAST-3: Lumry 2011, Lumry 2011a)  koncentrat C1-INH vs placebo: Berinert (IMPACT1: Craig 2009, Bernstein 2011, Bernstein 2008, Kiessling 2008, Craig 2009, Krassilnikova 2010), preparat inny niż Berinert (Waytes 1996, Kunschak 1998, Waytes 1996)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b>  W przeglądzie nie wykonano porównania pośredniego ocenianych interwencji ze względu na różnice w charakterystykach chorych włączonych do badań, a także różnice w definicji punktów końcowych oraz długości okresu obserwacji w poszczególnych badaniach.  W badaniach wykazano, że każda z ocenianych interwencji podana w trakcie ostrego ataku obrzęku w porównaniu do placebo skraca czas do pierwszych oznak ustępowania objawów, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów oraz zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania. Profil bezpieczeństwa leków jest porównywalny z placebo.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>  Autorzy przeglądu stwierdzili, że z powodu dużej heterogeniczności dostępnych badań nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, co uniemożliwiło wskazanie najskuteczniejszej opcji terapeutycznej w leczeniu ataków obrzęku w HAE.</p>
<p><b>Bork 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u>  Opracowanie zostało sfinansowane przez firmę CSL Behring, Marburg, Germany; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasteryzowanego, ludzkiego koncentratu inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert) u chorych z HAE  <b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny (od 1950 do 31 grudnia 2011)</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> dzieci lub dorośli chorzy z HAE leczeni koncentratem C1-INH  <u>Oceniana interwencja:</u> koncentrat C1-INH (Berinert)</p>	<p><b>Włączone badania:</b>  Włączono bad. pełnotekstowe (78) oraz doniesienia konferencyjne (11) prezentujące wyniki stosowania leku Berinertu u dorosłych i dzieci z HAE w leczeniu ostrych ataków, krótkoterminowej profilaktyce oraz długoterminowej profilaktyce. Przedstawiono wyniki badań, które uznano za najbardziej wiarygodne.  <u>Leczenie ostrych ataków w porównaniu do nieleczzonej kontroli:</u> bad. RCT IMPACT1 (Craig 2009), Bork 2008, Staubach 2006, Bork 2005, Bork 2003, Bork 2001, Bork 2009, Kreuz 2009, Bygum 2009.  <u>Profilaktyka krótkoterminowa:</u> Bork 2011, Czaller 2010, Martinez-Saguer 2010, Rusicke 2010†, Farkas 2007, Bork 2001, włączono również kilka badań opisujących pojedynczych pacjentów.  <u>Profilaktyka długoterminowa:</u> w niniejszym raporcie nie opisywano takiego wskazania.  Włączano również doniesienia konferencyjne, dla których nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej (Kreuz 2009a, Staubach 2006).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b>  W przeglądzie autorom nie udało się wykonać metaanalizy danych; przeprowadzono jedynie syntezę jakościową.  <u>Leczenie ostrych ataków w porównaniu do nieleczzonej kontroli:</u> W badaniu IMPACT1 porównywano C1-INH w dawce 10 i 20 U/kg mc. z placebo. Lek w dawce 20 U/kg istotnie skracał medianę czasu do złagodzenia objawów, a także całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku brzucha, twarzy i innych części ciała, w porównaniu do placebo (odpowiednio 0,5 vs 1,5 h, p = 0,003 i 4,9 vs 7,8 h, p = 0,024). Odsetek chorych z pogorszeniem objawów HAE po rozpoczęciu leczenia był istotnie mniejszy w grupie leku niż placebo (4,7% vs 31,0%, p = 0,001).  Badania obserwacyjne potwierdzają skuteczność Berinertu, lek skraca czas trwania objawów ataku HAE (ustępują zwykle w czasie do 48 h), przyspiesza ich złagodzenie (zwykle w czasie 5-80 minut). W badaniach zawierających takie dane wykazano, że stosowanie leku Berinert poprawia jakość życia chorych.</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p><u>Profilaktyka krótkoterminowa:</u> W badaniach oceniano profilaktyczne podanie leku Berinert przed zabiegami stomatologicznymi, zabiegami chirurgicznymi oraz przed porodem. Lek pomaga uniknąć ataku HAE w sytuacjach zwiększających jego wystąpienie. Wykazano również skuteczność u dzieci.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Leczenie C1-INH było dobrze tolerowane. W badaniu RCT w czasie do 4 h po podaniu leku nie zaobserwowano SAEs ani AEs prowadzących do zakończenia badania, w dłuższym okresie obserwacji odnotowano 1 SAE prawdopodobnie związane z leczeniem. W czasie do 4 h AEs raportowano u 19,6% chorych z grupy leku i 43,9% z grupy placebo. Najczęstszymi były zdarzenia żołądkowo-jelitowe (10,9% vs 31,7%). Również w fazie dodatkowej do badania RCT (<i>IMPACT2</i>) oraz badaniach bez randomizacji lek był dobrze tolerowany, nie raportowano SAEs związanych z leczeniem. W niektórych badaniach zaznaczono, że gdy lek administrowano w sposób prawidłowy, nie stwierdzano AEs związanych z leczeniem. Nie stwierdzono przeniesienia zakażenia wirusowego w trakcie stosowania leku Berinert.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>W opracowaniu potwierdzono skuteczność C1-INH w leczeniu i zapobieganiu ataków HAE. ogółem C1-INH jest preparatem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów; posiada ponad 25-letnią historię stosowania klinicznego.</p>
<p><b>Keating 2009</b>  <u>Źródła finansowania:</u>  Przygotowanie przeglądu nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Nie podano informacji o konfliktach interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> Opis efektywności koncentratu C1-INH w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z HAE (ocena skuteczności preparatu jako krótko- lub długo terminowej profilaktyki nie była przedmiotem tego przeglądu) na podstawie danych z badań klinicznych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z HAE z ostrymi napadami obrzęku</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> koncentrat C1-INH (Berinert)</p>	<p><b>Włączone badania:</b>  RCT: <i>IMPACT1</i> (Craig 2009), <i>IMPACT2</i> (Craig 2008)  nRCT: <i>Bork 2001</i>, <i>Bork 2008</i>, <i>Bork 2005</i>, <i>Farkas 2007</i>, <i>Kreuz 2009</i>  bad. oceniające podawanie leku w domu: <i>Bygum 2009</i>, <i>Longhurst 2004</i>, <i>Rusicke 2006</i>, <i>Longhurst 2007</i>  Ocena bezpieczeństwa: <i>IMPACT1</i> i <i>IMPACT2</i>, bad. postmarketingowe <i>De Serres 2003</i>, <i>Bernstein 2008</i> (opracowania wtórne), <i>Bork 2009</i> (opis 3 chorych).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu <i>IMPACT1</i> porównywano C1-INH w dawce 10 i 20 U/kg mc. z placebo. C1-INH powodował szybkie ustąpienie objawów (istotnie szybsze niż w grupie placebo i u większego odsetka chorych). <i>IMPACT2</i> stanowiło fazę wydłużoną badania <i>IMPACT1</i>, chorzy otrzymywali C1-INH w dawce 20 U/kg mc.</p> <p><u>Dodatkowe badania:</u> W badaniach <i>Bork 2005</i>, <i>Bork 2011</i> i <i>Bork 2008</i> porównywano epizody obrzęku, w trakcie których podano C1-INH z 500 U (możliwe było podanie większej dawki) z epizodami, w czasie których leku nie podano. Podanie C1-INH skróciło czas trwania ataków obrzęku brzuszno, obrzęków krtani oraz skóry, zmniejszyło częstość/nasilenie bólu, skurczy, omdleń, zawrotów głowy, nudności i wymiotów.</p> <p>W badaniu <i>Farkas 2007</i> oceniano terapię C1-INH 500 U (2. dawka dozwolona) w 10-letnim okresie obserwacji. U chorych z HAE krtani ustąpienie objawów występowało po ok 15 min., a z obrzękiem brzucha/skóry po ok 30 min.</p> <p>W bad. <i>Bygum 2009</i> wykazano, że podawanie C1-INH w domu wpływa na poprawę HRQoL.</p> <p><i>IMPACT1:</i> Pojedyncze podanie C1-INH było dobrze tolerowane. W ciągu 4h po podaniu AEs, które mogły być związane z lekiem wystąpiły u 20,5% chorych, którym podano dawkę 10 U/kg, u 10,9% z grupy z dawką 20 U/kg i u 19,5% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono poważnych (<i>serious</i>) AEs ani AEs prowadzących do przerwania leczenia. Najczęstsze AEs: nudności, ból brzucha, zaburzenia smaku, obrzęk obwodowy, wymioty, bóle i skurcze mięśni.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Koncentrat C1-INH jest dostępny w Europie, USA, Japonii i wielu innych krajach w leczeniu ostrych epizodów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. C1-INH jest skuteczny w leczeniu epizodów ostrego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II i jest dobrze tolerowany.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Prematta 2008</b>  <u>Źródła finansowania:</u>            Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd danych literaturowych celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu C1-INH w leczeniu ostrych ataków obrzęku HAE.  <b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny (od 1966 do daty tworzenia przeglądu)</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z HAE z ostrymi napadami obrzęku  <u>Oceniana interwencja:</u> koncentrat C1-INH</p>	<p><b>Włączone badania:</b>            Bad. oceniające Berinert: <i>Bork 2001, Bork 2005, Farkas 2007</i>, bad. RCT <i>IMPACT1 (Bernstein 2008), IMPACT2 (Craig 2008)</i>            Bad. oceniające koncentraty C1-INH inne niż Berinert: bad. obserwacyjne na pojedynczych lub kilku pacjentach (<i>Gadek 1980</i>), bad. RCT: <i>Waytes 1996 (Waytes 1996, Kunschak 1998)</i></p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b>            nRCT: U większości chorych z obrzękiem krtani po podaniu leku Berinert zaobserwowano ustępowanie objawów po ok. 1 h (śr. 42,2 min.). Czas obrzęku krtani był istotnie krótszy po podaniu leku (<math>15,3 \pm 9,3</math> h), niż bez podania leku (<math>100,8 \pm 26,2</math> h). Również u chorych z ostrym atakiem HAE w obrębie brzucha wykazano istotnie krótszy czas trwania obrzęku po podaniu leku (<math>30,3 \pm 23,2</math> h), niż w przypadku nie podania tego leku (<math>93,8 \pm 42,7</math> h). Im szybciej od rozpoczęcia ataku podano lek, tym uzyskiwano lepsze efekty. Nie stwierdzono przeniesienia wirusa HIV, HCV, HBV po podaniu koncentratu C1-INH. Odnotowane AEs (omdlenia, zawroty głowy, bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, uczucie ciepła lub zimna, parestezje, uczucie zimna, gorączka i dreszcze) nie prowadziły do przerwania terapii. Niektórzy chorzy wymagali dodatkowego podania leku.            RCT: W momencie powstawania przeglądu dla bad. <i>IMPACT1 i 2</i> dostępne były tylko dane z doniesień konferencyjnych. Berinert w porównaniu do placebo okazał się istotnie statystycznie skracać czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku. Nie odnotowano przeniesienia wirusa po podaniu leku. Odnotowano tylko AEs o umiarkowanym nasileniu, które były częstsze w grupie placebo. W fazie dodatkowej potwierdzono skuteczność Berinertu, a czas do rozpoczęcia ustępowania objawów był zbliżony we wszystkich typach ataku HAE (obrzęk krtani, brzucha, obwodowy i twarzy).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>            Koncentrat C1-INH jest uważany za standardową opcję terapeutyczną w wielu krajach i niedługo będzie dostępny w USA. Lek wydaje się być bardzo bezpieczną (po wprowadzeniu metod inaktywacji wirusów nie odnotowano przypadków ich przeniesienia) i skuteczną opcją leczenia HAE.</p>
<p><b>Longhurst 2007</b>  <u>Źródła finansowania:</u>            Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii koncentratem C1-INH stosowanej w domu u chorych z HAE.  <b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z HAE leczeni koncentratem C1-INH w domu  <u>Oceniana interwencja:</u> koncentrat C1-INH</p>	<p><b>Włączone badania:</b>            Włączano bad. pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki dla koncentratu C1-INH (Berinert) podawanego w domu: <i>Kreuz 2004, Bork 2005, Rusicke 2006</i>            włączono również bad. dotyczące koncentratu C1-INH innego niż Berinert oraz opisy przypadków (2 i 5 chorych)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b>            Wszyscy pacjenci zostali dobrze przeszkoleni, rzadko zgłaszano problemy z wkluciem dożylnym (&lt;2%). Nie stwierdzono AEs wymagających pomocy medycznej. Samodzielne podawanie leku prowadziło do zmniejszenia częstości napadów. Wcześniejsze podanie leku od momentu wystąpienia obrzęku skraca czas do jego ustąpienia. Podawanie leku w domu znacząco poprawia jakość życia chorych, poprzez zwiększenie niezależności chorych, ich wygody i komfortu, ma także korzyści ekonomiczne (nie trzeba dojeżdżać do szpitala). Zmniejsza również ograniczenia wolnego czasu. Koncentrat C1-INH jest bardzo dobrze tolerowany.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>            Badania pokazują, że odpowiednio przeszkoleni pacjenci mogą samodzielnie podawać koncentrat C1-INH, bez poważnych lub ciężkich AEs wymagających pomocy medycznej. Podanie leku w domu umożliwia szybszą podanie po rozpoczęciu napadu, co skraca czas trwania obrzęku.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>De Serres 2003</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu oraz konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> Opis skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu C1-INH (Berinert) w leczeniu HAE.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z HAE (z ostrymi atakami i/lub otrzymujący leczenie profilaktyczne)</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> koncentrat C1-INH (Berinert lub inne preparaty)</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p><u>Leczenie ostrych ataków:</u> bad. obserwacyjne: <i>Bork 1984</i> (niepasteryzowany C1-INH Behringwerke), <i>Bork 2001</i> (retrospektywne), <i>Bork 2003</i> (25 chorych), <i>Bork 2001a</i> (opis 1 przypadku), <i>Farkas 2002</i> (opis 9 dzieci)</p> <p><u>Profilaktyka:</u> badania na pojedynczych pacjentach, doniesienie konferencyjne <i>Martinez-Saguer 1999</i> (30 chorych)</p> <p><u>Leczenie ataków HAE lub profilaktyka:</u> <i>Kreuz 1999</i> (13 chorych)</p> <p><u>Koncentraty C1-INH inne niż Berinert:</u> bad. obserwacyjne na pojedynczych lub ki ku pacjentach, bad. RCT <i>Waytes 1996</i> (<i>Waytes 1996</i>, <i>Kunschak 1998</i>)</p> <p><u>Bad. oceniające bezpieczeństwo związane z zakażeniem wirusowym:</u> <i>Klarman 1996</i>, <i>Bork 1992</i>, <i>Cicardi 1995</i>, <i>De Filippi 1998</i>.</p> <p>Do oceny bezpieczeństwa włączano również nieopublikowane dane postmarketingowe.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Leczenie ostrych ataków:</u> Berinert jest skuteczny w zmniejszaniu nasilenia obrzęków krtani (śr. czas 42,2 [SD: 19,9] min.), przy braku AEs. Lek zmniejsza też nasilenie objawów obrzęku krtani i brzucha u dzieci z HAE.</p> <p><u>Profilaktyka:</u> W prospektywnym bad. wykazano, że profilaktyczne podawanie leku Berinert znacząco zmniejsza częstość ataków, nie występowały AEs zagrażające życiu, ani wymagające hospitalizacji. Wlewy leku są dobrze tolerowane. Nie odnotowano serokonwersji wirusa zapalenia wątroby typu A, B, C, G, ani HIV.</p> <p><u>Leczenie ataków HAE lub profilaktyka:</u> Berinert skutecznie zmniejsza obrzęki u chorych z HAE, a także zapobiega ich występowaniu (gdy podawany profilaktycznie). W badaniu zalecano stosowanie Berinertu jako „leku z wyboru”.</p> <p><u>Koncentraty C1-INH inne niż Berinert:</u> W bad. RCT wykazano istotnie większą skuteczność leku C1-INH niż placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych skuteczności. Nie odnotowano zakażeń wirusowych ani SAEs związanych z lekiem.</p> <p>Od czasu wprowadzenia wieloetapowego procesu inaktywacji wirusa, zakażenie HCV prawdopodobnie związane z podaniem koncentratu C1-INH stwierdzono w dwóch przypadków na kilkaset infuzji (podany preparat nie był pasteryzowany). Nie odnotowano takich przypadków w trakcie terapii Berinertem.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Mimo małej liczby badań RCT kontrolowanych placebo, istnieją liczne badania obserwacyjne, w których wykazano dobrą skuteczność i bezpieczeństwo leku Berinert, a także dostępnych jest wiele postmarketingowych danych dotyczących tego leku.</p>

Źródło: AKL

**Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, iż preparat Berinert jest skuteczny w zmniejszaniu nasilenia obrzęków HAE. U większości chorych zaobserwowano ustępowanie objawów obrzęku po ok. 1 h (śr. 42,2 min.). Leczenie C1-INH było dobrze tolerowane.**

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy metodologia wyszukiwania informacji naukowych obejmowała:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library;
- przeszukanie odniesień bibliograficznych zawartych w odnalezionych publikacjach;
- przeszukanie strony rejestrów badań klinicznych – National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research;
- przeszukiwanie doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Ostatnia aktualizacja wyszukiwania przeprowadzona została 25 września 2013 r. Selekcja abstraktów oraz pełnych tekstów publikacji była przeprowadzona przez trzy osoby.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 03 i 04.12.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Berinert, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		-	brak uwag
Interwencja		-	brak uwag
Komparatory		-	brak uwag
Punkty końcowe		-	brak uwag
Typ badań		-	brak uwag
Inne kryteria		-	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>		-	brak uwag
<b>Interwencja</b>		-	brak uwag
<b>Komparatory</b>		-	brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>			
<b>Typ badań</b>			
<b>Inne kryteria</b>		-	brak uwag

Źródło: AKL

*3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*

[Redacted text block containing the description of clinical studies, consisting of multiple lines of yellowed-out content.]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical study quality analysis]





[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.2.1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**3.3.3.2.****3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

**ChPL** leku Berinert wymienia następujące działania niepożądane występujące rzadko: (brak działań niepożądanych występujących częściej):

- Zaburzenia naczyniowe - rozwój zakrzepicy
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - wzrost temperatury i/lub reakcje w miejscu wkłucia
- Zaburzenia układu immunologicznego
  - reakcje alergiczne lub anafilaktyczne (np. tachykardia, hiper- lub hipotensja, zaczerwienienie, pokrzywka, duszność, bóle i zawroty głowy, nudności
  - wstrząs (bardzo rzadko)

Podano także informację, że ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych. U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

**EMA, URPL**

Brak komunikatów dot. bezpieczeństwa

**FDA**

Na stronie FDA zamieszczono informację, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, również w przypadku stosowania leku poza zalecaną dawką lub wskazaniem, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem (FDA 2011).

Źródło: AKL

**3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Na stronach FDA zamieszczono informację, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, również w przypadku stosowania leku poza zalecaną dawką lub wskazaniem, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono przegląd badań ekonomicznych. Według opisu wnioskodawcy wyszukiwanie przeprowadzono w „bazie informacji medycznych Medline przez Embase”. Należy zaznaczyć, iż prawdopodobnie wnioskodawca niepoprawnie określił nazwę bazy medycznej: Medline oraz Embase to nazwy odrębnych medycznych baz danych. Dodatkowo przeszukano zasoby Internetu za pomocą wyszukiwarki *Google.com*.

W wyniku przeszukania podstawowego zidentyfikowano 4 prace spełniające kryteria włączenia. Dodatkowo w wyniku przeszukania uzupełniającego znaleziono 2 dodatkowe publikacje. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych publikacji: *Kawalec 2013*, *AWMSG 2011*, *Sabharwal 2013*, *Panahloo 2013*, *Helbert 2012*, *Tilden 2011*.

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Kawalec 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Kraj: Polska Celem badania była ocena kosztów- użyteczności konestatu alfa w porównaniu z inhibitorem C1- esterazy stosowanych w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego u dorosłych.	I. konestat alfa (Ruconest®) vs placebo II. inhibitor C1- esterazy, ludzki (Berinert®) vs placebo	Analiza użyteczności kosztów. Model DES Perspektywa płatnika publicznego. Horyzont: 1 rok Brak dyskontowania.	Mediana całkowitego kosztu inkrementalnego Ruconest vs placebo: 419,27€ (1 719 zł) Mediana całkowitego kosztu inkrementalnego Berinert vs placebo: 754,63€ (3 094 zł) ICUR Ruconest: 15 225,61€/QALY (62 425 zł/QALY) ICUR Berinert: 27 786,34€/QALY (113 924 zł/QALY) Wnioski autorów: Koszt preparatu Ruconest jest niższy oraz charakteryzuje się wyższym prawdopodobieństwem kosztowej-użyteczności w porównaniu z lekiem Berinert.
<b>AWMSG 2011</b>  <u>Źródła finansowania:</u> AWMSG	Kraj: Walia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert</li> <li>• Firazyr</li> <li>• Ruconest</li> <li>• Cinryze</li> </ul>	Analiza minimalizacji kosztów. Perspektywa płatnika publicznego NHS WALIA. Horyzont: 1 rok Przy szacowaniu kosztów terapii zostały uwzględnione częstości powtórnych podań leków zaczerpnięte badań klinicznych.	Koszt Berinertu: 1212 £ Różnica kosztów w porównaniu z lekiem Berinert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinryze: 537 £;</li> <li>• Firazyr: 323 £;</li> <li>• Ruconest: 328 £.</li> </ul> Wnioski autorów: Berinert w chwili obecnej jest najmniej kosztowną opcją leczenia ataków obrzęku u pacjentów z HAE w Walii.

<p><b>Sabharwal 2013</b> abstrakt konferencyjny + poster</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring, Marburg, Niemcy</p>	Kraj: USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert</li> <li>• Firazyf</li> <li>• Kalbitor</li> </ul>	<p>Analiza minimalizacji kosztów.</p> <p>Przy szacowaniu kosztów terapii zostały uwzględnione częstości powtórnych podań leków zaczerpnięte badań klinicznych.</p>	<p>Wyniki na podstawie abstraktu: Oszacowano, że podanie preparatu Berinert generuje oszczędności od 79,29\$ do 4 659\$ w porównaniu z lekiem Firazyf oraz od 2 628\$ do 7 208\$ w porównaniu z lekiem Kalbitor. Zastosowanie preparatu Berinert w razie ataku obrzęku u chorych z HAE w porównaniu z lekami Firazyf i Kalbitor generuje oszczędności w pacjentów z masą ciała do 150 kg.</p>
<p><b>Panahloo 2013</b> abstrakt konferencyjny + poster</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring, Marburg, Niemcy</p>	Kraj: Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert</li> <li>• Firazyf</li> <li>• Cinryze</li> <li>• Ruconest</li> </ul>	<p>Analiza minimalizacji kosztów.</p> <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań.</p> <p>Przy szacowaniu kosztów terapii zostały uwzględnione częstości powtórnych podań leków zaczerpnięte badań klinicznych.</p>	<p>Wyniki na podstawie abstraktu: Podawanie preparatu Berinert jest najtańszą z porównywanych opcji leczenia ataków obrzęku u pacjentów wymagających podania 2 lub 3 fiolek leku. Aczkolwiek oszczędności wynikające z zastosowania preparatu Berinert otrzymano u pacjentów z większą masą ciała, którzy wymagali podania 4 fiolek leku.</p> <p>Preparat leczniczy Berinert stosowany w leczeniu ataków obrzęków w Wielkiej Brytanii wykazuje największe ekonomiczne korzyści u pacjentów z wagą ciała poniżej 75 kg w porównaniu z innymi preparatami leczniczymi (Cinryze, Firazyf, Ruconest).</p>
<p><b>Helbert 2012</b></p> <p>abstrakt konferencyjny + poster</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Shire HGT, Inc.</p>	Kraj: Wielka Brytania	Ikatybant vs koncentrat inhibitora C1-esterazy (Berinert)	<p>Analiza użyteczności kosztów.</p> <p>Informacje na temat cen leków zostały zaczerpnięte ze Szkocji oraz Walii.</p> <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań klinicznych.</p> <p>Koszty: podania leków, opieki medycznej, koszty administracyjne, koszty szczepienia na WZW A+B, koszty leczenia działań niepożądanych.</p> <p>Horyzont jednego napadu HAE (96 h).</p> <p>Analiza wrażliwości.</p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza ekonomiczna wykazała małe i nieistotne różnice w QALY pomiędzy interwencjami,</li> <li>• całkowity koszt leczenia epizodu HAE z wykorzystaniem ikatybantu wyniósł 1 577,38£,</li> <li>• dla koncentratu inhibitora C1-esterazy był on równy 2 169,05£.</li> <li>• inkrementalne oszczędności na atak HAE dla porównywanych interwencji ikatybant vs inhibitor C1-esterazy wyniosły 591,67£.</li> <li>• wyniki analizy wrażliwości: oszacowany koszt ikatybantu przypadający na atak wyniósł od 1 504£ do 1 679£, natomiast C1-INH od 1 987£ do 2 266£.</li> </ul>
<p><b>Tilden 2011</b></p> <p>abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	Kraj: Australia	Ikatybant vs obecnie stosowana praktyka leczenia (koncentrat inhibitora C1-esterazy w warunkach szpitalnych)	<p>Analiza użyteczności kosztów.</p> <p>Model Markova.</p> <p>Horyzont 1 rok.</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego.</p> <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań klinicznych.</p>	<p>Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ikatybantu podawanego samodzielnie w porównaniu z obecnie stosowaną praktyką lekarską został oszacowany na 71 026\$/QALY.</p>

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności koncentratu ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert) stosowanego w następujących wskazaniach:





### Technika analityczna

### Porównywane interwencje

### Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

### Horyzont czasowy

### Dyskontowanie

### Koszty

Głównymi kategoriami kosztów uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są: koszty leków oraz koszty związane z podaniem leku.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

### Model

Model ekonomiczny w analizie wnioskodawcy został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010.

[Redacted]

Przyjęte [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Brak bezpośrednich badań porównujących Berinert z lekiem [REDACTED] uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na temat większej skuteczności jednego z preparatów; odnalezione badania porównują wybrane interwencje z placebo, jednak różnice w sposobie prezentacji wyników oraz definicji punktów końcowych uniemożliwiły wykonanie porównania pośredniego; przyjęto więc założenie, że oba leki są tak samo skuteczne w [REDACTED];
- mimo istnienia ogólnopolskiego rejestru chorych z HAE, nie udało się uzyskać szczegółowych danych, które pozwoliłyby na precyzyjne oszacowanie zużycia uwzględnionych w analizie leków.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	[REDACTED]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-

Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

- Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu polegającą na testowaniu wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości i analizy kodu programu oraz walidację konwergencji polegającą na wyszukiwaniu innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leku Berinert w rozważanych wskazaniach.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie oszacowań efektów zdrowotnych porównywanych terapii.




[Redacted]

---

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

[Redacted]

**4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy.









[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

[redacted]

[redacted]

Głównymi kategoriami kosztów uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są: koszty leków oraz koszty związane z podaniem leku. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

[redacted]

[redacted]

W analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości odnośnie parametrów: dawkowania leków, odsetka chorych wymagających powtórnego podania preparatu Berinert, ilości chorych nie wymagających powtórnego podania preparatu Berinert lub innego leku oraz pozostałych kosztów.

Ograniczenia analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert

#### Populacja i wielkość sprzedaży

#### Perspektywa

W analizie wnioskodawcy przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (wspólna, PPP+P).

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont trzech lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych

#### Kluczowe założenia

- scenariusz aktualny, zakładający refundację produktu leczniczego Berinert wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację leku Ruconest w ramach wykazu A1,

Analizę przeprowadzono w czterech wariantach: podstawowym, minimalnym, maksymalnym oraz dodatkowym obejmującym alternatywne oszacowanie częstości konieczności przerwania ostrych ataków.

#### Koszty

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono ograniczeń analizy.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy obejmuje trzy lata.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/NIE	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie uzyskano danych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełniają kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-





W poniższej tabeli przedstawiono także dane otrzymane od URPL dotyczące wielkości i wartości obrotu preparatów Berinert (w ramach importu docelowego) oraz leku Ruconest.

Tabela 35. Dane dotyczące wielkości i wartości obrotu lekami Berinert i Ruconest na podstawie danych URPL.

Okres	Berinert		Ruconest	
	Liczba opakowań	Wartość obrotu [PLN]	Liczba opakowań	Wartość obrotu [PLN]
I kwartał 2012	3	9600	0	0
II kwartał 2012	6	19200	0	0
III kwartał 2012	Brak danych	Brak danych	0	0
IV kwartał 2012	11	32 006,80*	0	0
I kwartał 2013	56	13 492,00*	0	0
II kwartał 2013	0	0	115	424 238,80

\*Dane przytoczone dosłownie z publikacji.

Powyższe dane potwierdzają dostępność leku Berinert w roku 2012 r. Obecnie w obrocie znajduje się wyłącznie lek Ruconest.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę w odniesieniu do kosztów w scenariuszach istniejącym i nowym.

Okres	Istniejący			Nowy		
	Liczba opakowań	Wartość obrotu [PLN]	Wartość kosztów [PLN]	Liczba opakowań	Wartość obrotu [PLN]	Wartość kosztów [PLN]
I kwartał 2012	3	9600		0	0	
II kwartał 2012	6	19200		0	0	
III kwartał 2012	Brak danych	Brak danych		0	0	
IV kwartał 2012	11	32 006,80*		0	0	
I kwartał 2013	56	13 492,00*		0	0	
II kwartał 2013	0	0		115	424 238,80	









## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii opisane są w rozdziale 3.1.1.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Berinert we wnioskowanym wskazaniu, dnia 13.01.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie na stronach agencji oceny technologii medycznych oraz stronach instytucji publicznych związanych z ochroną zdrowia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską (HAS 2009) oraz walijską (AWMSG 2013). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG 2013 Walia	Finansowanie leku Berinert w leczeniu ostrych ataków HAE u pacjentów z rozpoznaniem typu I lub II choroby.	<u>Zalecenia:</u> Berinert jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu ostrych ataków HAE u pacjentów z rozpoznaniem typu I lub II choroby. Rekomendacja ta ma zastosowanie jedynie w ramach Patient Access Scheme w Walii. <u>Zaznaczono,</u> iż terapia Berinertem powinna być zastosowana pod nadzorem doświadczonego lekarza.
HAS 2009 Francja	Finansowanie zastosowanie leku Berinert 500 U w warunkach szpitalnych u pacjentów dorosłych oraz dzieci z ostrymi atakami HAE typu I oraz II.	<u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje włączenie Berinertu na listę leków stosowanych w leczeniu szpitalnym w przedmiotowym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowany produkt został uznany za lek I linii, stwierdzono, iż są dostępne alternatywne technologie oraz iż stosunek skuteczności do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest wysoki. Obecnie, korzyści wynikające z zastosowania leku są znaczne.




[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 42. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Berinert [Redacted]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[Redacted]</p>	<p><i>Berinert jest koncentratem osoczopochodnego, ludzkiego inhibitora C1 esterazy, którego niedobór wrodzony lub nabyty jest przyczyną [Redacted]</i></p> <p><i>[Redacted]</i> Lek jest w tym wskazaniu jest stosowany, skuteczny i dobrze tolerowany ponad 30 lat w Europie.</p> <p>Zgodnie z aktualnym consensusem międzynarodowym Berinert jest lekiem wskazanym do leczenia [Redacted]</p>	<p>-</p>	<p>Na podstawie wieloletniego własnego doświadczenia, jak i doświadczenia zespołu Ośrodka Ekspertkiego Obrzęku Naczynioruchowego na tle niedoboru C1 inh bitora, którym kieruję w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJCM w Krakowie, opartym o wyniki własnych wieloletnich badań klinicznych z użyciem Berinert P prod. CSL Behring. [Redacted]</p>

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



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

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, kod EAN: 5909990713639**, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniach: [Redacted]

[Redacted] został przekazany do AOTM dnia 13 listopada 2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-19798-3/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

### Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I) lub niedobór (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (INH C1). Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Jeżeli rozwinie się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej.

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie intensywne.

### Alternatywne technologie medyczne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

Na stronach FDA zamieszczono informację, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, również w przypadku stosowania leku poza zalecaną dawką lub wskazaniem, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

[REDACTED]

Głównymi kategoriami kosztów uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są: koszty leków oraz koszty związane z podaniem leku. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości odnośnie parametrów: dawkowania leków, odsetka chorych wymagających powtórnego podania preparatu Berinert, ilości chorych nie wymagających powtórnego podania preparatu Berinert lub innego leku oraz pozostałych kosztów.

Ograniczenia analizy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert [Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (wspólna). W analizie przyjęto horyzont trzech lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych [Redacted]

- scenariusz aktualny, zakładający refundację produktu leczniczego Berinert wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację leku Ruconest w ramach wykazu A1,

[Redacted text block]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (WAO 2012, HAIWG 2011, SEAIC 2011, CHEAN 2010, ASCIA 2010, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010 - Bowen 2010, oraz Konsensus brytyjskich ekspertów z 2005 r. – Gompels 2005).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie inhibitora C1 esteraazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków HAE. Wśród innych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrych ataków HAE wymieniono: rekombinowany C1-INH- konestat alfa, ekalantyd, ikatybant, SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza, kwas traneksamowy, a w przypadku profilaktyki krótkoterminowej zalecane są oprócz C1-INH: preparatu świeżo mrożonego osocza, ikatybant, danazol, stanazolol.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską (HAS 2009) oraz walijską (AWMSG 2013) dotyczące leczenia ostrych ataków HAE.



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>ASCIA 2010</b>	Australasian Society of Clinical Immunology & Allergy, Position Paper on Hereditary Angioedema, 2010
<b>AWMSG 2013</b>	Final Appraisal Recommendation Advice No: 1613 – June 2013 C1-esterase in-hibitor (Berinert®) 500 units powder and solvent for solution for injection/infusion.
<b>Aygoren-Pursun 2013</b>	Aygören-Pürsün E, Caballero T, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB. Health Status Utility Weights for Hereditary Angioedema Attacks and In Between Attacks. The Journal of Angioedema Vol. 1, Issue 1, 2013; 2-3.
<b>Bernstein 2011</b>	Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Craig TJ. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2011; 32(1):36-42.
<b>Bernstein 2011a</b>	Bernstein J, Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Subgroup analyses of treatment response to plasma-derived C1 esterase inhibitor based on prospective data from treatment of 1085 acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1091. <i>Allergy</i> 2011;66(Suppl. 94):419.
<b>Bewtra 2011</b>	Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Bernstein J, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Efficacy of repeated administration of plasma-derived C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1090. <i>Allergy</i> 2011;66(Suppl. 94):419.
<b>Bewtra 2012</b>	Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2012; 33(5):427-431.
<b>Bork 1992</b>	Bork K. Prospective Virus Safety Follow-up After Therapy with a Pasteurized C1-Inhibitor Concentrate. <i>Biomedical Progress</i> 1992;5:59-61.
<b>Bork 2001</b>	Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. <i>Arch Intern Med</i> 2001; 161(5):714-718.
<b>Bork 2003</b>	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. <i>Arch Intern Med</i> 2003; 163(10):1229-1235.
<b>Bork 2011</b>	Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.</i> 2011;112(1):58-64.
<b>Bork 2013</b>	Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2013;34(4):312–327.
<b>Bowen 2011</b>	Bowen T. Hereditary angioedema: Beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> 2011; 7(1).
<b>Bygum 2009</b>	Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. <i>Eur J Dermatol</i> 2009; 19(2):147-151
<b>CHAEN 2010</b>	Bowen et al., Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach, <i>Allergy, Asthma &amp; Clinical Immunology</i> 2010, 6:20
<b>ChPL Berinert</b>	Berinert 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 7 czerwca 2013r.
<b>ChPL Ruconest</b>	Ruconest® 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 3 maja 2013 r.
<b>Craig 2009</b>	Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2009; 124:801-808.
<b>Craig 2010</b>	Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. <i>J Clin Immunol</i> 2010; 30(6):823-829
<b>Craig 2011</b>	Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2011; 66(12):1604-1611

<b>Craig 2012</b>	Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, Packer F, Bernstein JA, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. Treatment response after re-peated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angio-oedema attacks. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2012; 33(4):354-361
<b>Craig 2013</b>	Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2013;111(3):211-215
<b>Czaller 2010</b>	Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2010;152(1):44-49
<b>De Serres 2003</b>	De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. <i>Transfus Apher Sci</i> 2003; 29(3):247-254
<b>Farkas 2002</b>	Farkas H, Harmat G, Fuest G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2002;13:153-61
<b>Farkas 2007</b>	Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2007; 120(4):941-947
<b>Farkas 2012</b>	Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfahrer Z, Temesszentandras G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karadi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2012; 67(12):1586-1593
<b>Farkas 2013</b>	Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131(3):909-911
<b>HAIWG 2011</b>	Cicardi M. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. <i>Allergy</i> 67 (2012) 147-157 a 2011 John Wiley & Sons A/S
<b>HAS 2009</b>	Commission De La Transparence Avis 8 juillet 2009. BERINERT 500U, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion. Boîte de 1, code CIP : 574 596-3
<b>Hurewitz 2012</b>	Hurewitz DS, Bernstein JA, Bewtra AK, Kalina U, Machnig T, Craig TJ. Absence of Inhibitory Anti-C1 Esterase-Inhibitor Antibody Formation in Subjects Treated With C1 Esterase-Inhibitor Concentrate (Berinert®) for Successive Hereditary Angioedema Attacks. Abstract 830. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012; 129(2):AB221
<b>Jurado-Palomo 2013</b>	Jurado-Palomo J, Munoz-Caro J, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M, Burgueno M, Caballero T. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> 2013; 23(1):1-6
<b>Kawalec 2013</b>	Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest® (conestat alfa) compared to Berinert®P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. <i>Postep Derm Alergol</i> 2013; XXX, 3: 152-158
<b>Keating 2009</b>	Keating GM. Human C1-esterase inhibitor concentrate (Berinert). <i>BioDrugs</i> 2009; 23(6):399-406
<b>Kreuz 2012</b>	Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Persun E, Rusicke E, Klingebiel T. Individual replacement therapy (IRT) with a pasteurized C1-Inhibitor concentrate compared to prophylaxis with danazol in patients with hereditary angioedema (HAE) – a prospective study. <i>Blood</i> 2004; 104:1028
<b>Longhurst 2007</b>	Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. <i>Clin Exp Immunol</i> 2007; 147(1):11-17.
<b>Martinez-Saquer 2010</b>	Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Persun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2010; 203(2):131 e131-137
<b>Moldovan 2012</b>	Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. <i>Clin Exp Allergy</i> 2012; 42(6):929-935
<b>Obtulowicz 2000</b>	Obtulowicz K, Madalinski K, Chorazykiewicz M, Kowalski M, Kwiecien M. Hereditary angioedema in Poland: Characteristics of 102 patients. <i>Central-European Journal of Immunology</i> 2000; 25(1):7-1
<b>Obtulowicz 2005</b>	Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency - Cracow register. <i>Postepy Dermatologii I Alergologii</i> 2005; 22(1):23-28
<b>Obtulowicz 2008</b>	Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. The course of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in women during pregnancy and delivery. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2008; 13(2):91-99
	Opinia [redacted] z dnia 16.01.2014 r.

<b>Oshawa 2013</b>	Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. <i>BMC Gastroenterol.</i> 2013; 13:123
<b>Panahloo 2013</b>	Panahloo Z., MacHnig T., Zbrozek A. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United Kingdom for hereditary angioedema. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2013;131(2)
<b>Prematta 2008</b>	Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2008; 4(5):975-982
<b>Raport AOTM-RK-431-7/2013</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynio-ruchowego (ICD-10 D.84.1) konstatem alfa (Ruconest)” Analiza weryfikacyjna.
<b>Riedl 2013</b>	Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, Zuraw BL. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2013; 110(4):295-299
<b>Sabharwal 2013</b>	Sabharwal G., Vernon N., Zbrozek A., MacHnig T., Craig T.J. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United States for hereditary angioedema. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2013;131(2)
<b>Schneider 2013</b>	Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2013; 24(1):54-60
<b>SEAIC 2011</b>	Caballero T, Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations, <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 2011; Vol. 21(6): 422-441
<b>Tilden 2011</b>	Tilden D, Cottrell S, Tocchini L, Jayaram N, Sinani R, Barnes D. A modelled economic evaluation of firazyr (registered trademark) (icatibant) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults with C1-esterase-inhibitor (C1-INH) deficiency. <i>Value HAE</i> 2011; 14(7):A322-A323.
<b>URPL 2013</b>	Dane otrzymane z URPL
<b>WAO 2012</b>	Craig T, WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema, <i>WAO Journal</i> 2012; 5:182–199
<b>Zanichelli 2011</b>	Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. <i>Allergy</i> 2011; 66(2):192-196
<b>Zuraw 2010</b>	Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2010; 126(4):821-827 e814

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problem decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2013.
- Zal. 2. [redacted] Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2013.
- Zal. 3. [redacted] Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, Aestimo Sp. z o.o., Kraków 2013, Wersja 1.1.
- Zal. 4. [redacted] Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, Aestimo Sp. z o.o., Kraków 2014, Wersja 1.1.