



***Analiza problemu decyzyjnego dla  
produktu leczniczego Berinert  
2000/3000 w zapobieganiu napadom  
nawracającego wrodzonego obrzęku  
naczynioruchowego u młodzieży  
i pacjentów dorosłych z niedoborem  
inhibitora C1-esterazy***

**Grudzień 2021**

**Aktualizacja: Luty 2023**

Wersja 2.0

**Analizę przeprowadzono na zlecenie:**

CSL Behring sp. z o.o.  
ul. A. Branickiego 17  
02-972 Warszawa

**Wykonawca opracowania:**

EconMed Europe Sp. z o.o.  
Adres korespondencyjny:  
ul. Królewska 21  
32-087 Wola Zachariaszowska  
[www.econmed.eu](http://www.econmed.eu)

**Autorzy:**

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

**Data zakończenia opracowania:**


Pierwotna analiza - **Grudzień 2021 r.**  
Uzupełnienie analizy zgodnie z otrzymanymi Uwagami do Minimalnych Wymagań (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.) – **Luty 2023 r.**

**Konflikt interesów:**

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

<b>1.</b>	<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Cel analizy</b> .....	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Populacja</b> .....	<b>12</b>
3.1.	Populacja docelowa .....	12
3.2.	Definicja.....	12
3.3.	Klasyfikacja i etiologia.....	13
3.4.	Obraz kliniczny .....	14
3.5.	Przebieg naturalny i rokowanie .....	16
3.6.	Rozpoznawanie .....	17
3.7.	Leczenie .....	20
3.8.	Epidemiologia .....	22
3.9.	Konsekwencje społeczno-ekonomiczne.....	25
3.10.	Jakość życia .....	28
3.11.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów ( <i>unmet need</i> ).....	29
<b>4.</b>	<b>Interwencja</b> .....	<b>32</b>
4.1.	Charakterystyka interwencji .....	32
4.1.1.	Podstawowe informacje .....	32
4.1.2.	Zarejestrowane wskazania .....	33
4.1.3.	Substancja czynna i mechanizm działania .....	33
4.1.4.	Dawkowanie i sposób podawania.....	34
4.1.5.	Przeciwwskazania .....	34
4.1.6.	Ostrzeżenia, środki ostrożności i monitorowanie .....	34
4.1.7.	Działania niepożądane .....	35
4.2.	Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji .....	37
4.3.	Wnioskowane warunki refundacji.....	37
<hr/>		
<b>5.</b>	<b>Komparatory</b> .....	<b>40</b>
5.1.	Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej .....	40
5.2.	Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce .....	45
5.3.	Aktualna praktyka .....	46
5.4.	Podsumowanie .....	47
<b>6.</b>	<b>Wyniki zdrowotne</b> .....	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Typ badania</b> .....	<b>52</b>

<b>8.</b>	<b>Podsumowanie – PICOS oraz zakres analiz .....</b>	<b>53</b>
8.1.	Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS .....	53
8.2.	Zakres analizy ekonomicznej.....	55
8.3.	Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	55
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>57</b>
9.1.	Interwencje refundowane w leczeniu HAE w Polsce .....	57
9.2.	Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych .....	58
9.2.1.	Polska .....	58
9.2.2.	Inne kraje .....	58
9.3.	Gradacja rekomendacji wytycznych – siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych.....	59
		
<b>10.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>65</b>
<b>11.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>70</b>
<b>12.</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>72</b>



## Indeks skrótów

<b>AE-QoL</b>	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ASCIA</b>	<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy</i>
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna
<b>AWMF</b>	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>C1-INH</b>	Inhibitor C1-esterazy (ang. <i>C1-esterase inhibitor</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CHAN</b>	<i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EAACI</b>	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>ERN RITA</b>	<i>European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases</i>
<b>ESID</b>	<i>European Society for Immunodeficiencies</i>
<b>FNCA</b>	<i>French National Center for Angioedema</i>
<b>GASMS</b>	<i>German Association of Scientific Medical Societies</i>
<b>HAE</b>	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i> )
<b>HAE-C1-INH</b>	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru inhibitora C1-esterazy (ang. <i>hereditary angioedema C1-esterase inhibitor</i> )
<b>HAIWG</b>	<i>Hereditary Angioedema International Working Group</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10, ICD-11</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) ICD-10, ICD-11
<b>IQWiG</b>	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>JACR</b>	<i>Japanese Association for Complement Research</i>
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>NCPE</b>	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>pdC1-INH</b>	Osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (ang. <i>plasma-derived C1 esterase inhibitor</i> )
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>population</i> ), Interwencja (ang. <i>intervention</i> ), Komparator (ang. <i>comparator</i> ), Punkty końcowe (ang. <i>outcomes</i> ), Typy badań (ang. <i>study</i> )
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>TLK</b>	Technologia o wysokiej wartości klinicznej
<b>QoL</b>	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCT</b>	Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>s.c.</b>	iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SERPING1</b>	<i>Serpin family G member</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TEE</b>	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. <i>thromboembolic events</i> )
<b>US HAEA MAB</b>	<i>United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</i>
<b>WAO</b>	<i>World Allergy Organization</i>
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

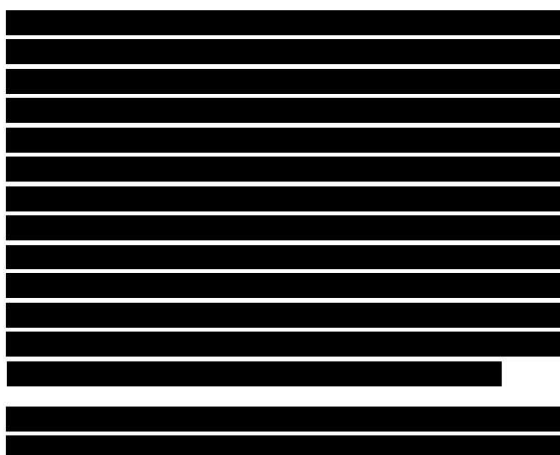
## 1. Streszczenie

### Cel i metodyka analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunku oraz zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy CSL Behring sp. z o.o.

### Populacja



Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (klasyfikacja ICD-10: D84.1 – zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1) to należący do chorób rzadkich, uwarunkowany genetycznie obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej. W zależności od patomechanizmu, wyróżnia się 3 typy HAE:

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia inhibitora C1-esterazy (C1-INH);
- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I;
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII, angiopoetyny 1, plazminogenu, kininogenu; mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany.

Nasilenie choroby jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi atakami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta.

Objawy mają postać obrzęków o różnym umiejscowieniu – mogą występować jako obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy oraz obrzęk krtani i/lub gardła.

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne

rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia.

Szacuje się, że u co najmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby obejmującego krtani i zagrażającego życiu. Śmiertelność wynikająca z nielezonego ataku HAE obejmującego krtani wynosi około 30-40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych w porównaniu do zdiagnozowanych.

Najczęściej występującą postacią HAE jest postać związana z niedoborem inhibitora C-1 esterazy (typ I i II HAE). Wrodzony obrzęk naczynioruchowy wywołany innymi mutacjami występuje bardzo rzadko. Szacuje się, że typ I HAE stanowi około 85% wszystkich przypadków, natomiast typ II występuje u około 15% chorych.

Dane uzyskane ze szwedzkiego rejestru dla ponad 100 pacjentów z HAE wskazują, że 80% pacjentów z HAE doświadczyło ataku choroby w ciągu ostatniego roku. Występowanie  $\geq 12$  ataków raportowało 47% pacjentów, u 21% chorych wystąpiło 4-11 ataków, natomiast 11% pacjentów zgłaszało 1-3 ataków HAE.

Częstość występowania HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy na świecie szacuje się na od 1:50 000 do 1:150 000 osób. Zgodnie z danymi europejskimi, oszacowana częstość występowania HAE-C1-INH mieści się w granicach od 0,95:100 000 do 1,54:100 000 mieszkańców. Rejestr europejski obejmuje obecnie około 2 000 przypadków HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

W Polsce zarejestrowano ponad 340 przypadków HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Wg oceny ekspertów liczba pacjentów powyżej 12 r.ż. z HAE w Polsce wynosi około 400; notuje się 15-25 nowych zachorowań w ciągu roku.

Rozpoznanie HAE ma istotny wpływ na pogorszenie się jakości życia pacjentów. Pacjenci doświadczający epizodów obrzęku zgłaszają przewlekłe uczucie strachu przed wystąpieniem kolejnego ataku, co powstrzymuje ich przed podejmowaniem planów zawodowych, jak również w sferze rodzinnej i społecznej. Prawie połowa pacjentów z HAE wskazuje na występowanie objawów choroby jako istotnego aspektu utrudniającego dalszą edukację i/lub podjęcie pracy; szczególnie wpływ na funkcjonowanie chorego w sferze zawodowej ma stopień nasilenia ataków choroby.

### Interwencja

Wnioskowana interwencja obejmuje produkt leczniczy Berinert 2000/3000 wskazany w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Berinert 2000/3000 jest przeznaczony do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań



podskórnych. Zalecana dawka: Berinert s.c. 60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zleceniodawcę produkt leczniczy Berinert 2000/3000 jest obecnie refundowany w zapobieganiu napadom HAE w 4 krajach europejskich (Dania, Hiszpania, Islandia i Niemcy).

Wnioskowane warunki refundacji

## Komparatory

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz ustalone przez AOTMiT *Wytyczne oceny technologii medycznych*.

Przy wyborze komparatora rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie z wyboru w analizowanym wskazaniu zalecają stosowanie osoczo pochodnego C1-INH podawanego podskórnie (Berinert 2000/3000), dożylnie (Cinryze) lub lanadelumabu (Takhzyro). Jako leki drugiego wyboru wskazuje się androgeny (danazol, stanozolol); leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) jest rekomendowane, gdy inne schematy leczenia profilaktycznego są niedostępne. U kobiet ciężarnych oraz karmiących, lekiem z wyboru jest C1-INH.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w leczeniu HAE dostępne są następujące technologie:

- inhibitor C1-esterazy (Berinert 500/1500) we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród);
- ikatybant (Firazyf) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 r.ż. i chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1;
- lanadelumab (Takhzyro) w ramach programu lekowego B.122 Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1), wskazanie: terapia pacjentów w ramach profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego

obrzęku naczynioruchowego (typu I lub II) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (choroba ultrazadka).

Jako alternatywę dla C1-INH w zapobieganiu napadom HAE wskazuje się przeciwciało monoklonalne lanadelumab (Takhzyro). Jego wskazanie rejestracyjne obejmuje rutynową profilaktykę nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Takhzyro był przedmiotem oceny AOTMiT w 2020 roku w ramach programu lekowego; objęcie refundacją leku uznano za niezasadne. Zasadność finansowania Takhzyro w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych została również zaopiniowana negatywnie. Mimo negatywnej opinii AOTMiT, produkt leczniczy Takhzyro znalazł się na liście leków refundowanych i jest od 1 września 2021 roku finansowany w ramach programu lekowego B.122. Lanadelumab spełnia zatem formalne kryteria wyboru komparatora, jednakże można uznać, że z uwagi na krótką obecność na liście refundacyjnej, nie jest on jeszcze w powszechnym użyciu.

Pośród androgenów oraz leków antyfibrynolitycznych, na terenie Polski do obrotu dopuszczone są preparaty zawierające danazol oraz kwas traneksamowy. Preparaty te nie są jednak refundowane w Polsce w zapobieganiu napadom HAE; a wśród wskazań rejestracyjnych tych produktów leczniczych nie wymienia się profilaktyki długoterminowej napadów HAE.

W populacji polskich pacjentów z HAE istnieje istotna niezaspokojona potrzeba w zakresie leczenia długoterminowego HAE, zapobiegającego nawracającym napadom. Preparaty drugiego i trzeciego rzutu (androgeny, antyfibrynolityki), mniej skuteczne i wywołujące liczne działania niepożądane, nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów z HAE. Jedyną technologią medyczną finansowaną w analizowanym wskazaniu jest leczenie lanadelumabem, który objęty refundacją ze środków publicznych jest dopiero od kilku miesięcy. Z uwagi na bardzo krótki okres dostępności Takhzyro w ramach programu lekowego, można założyć, że część pacjentów nadal nie ma dostępu do leczenia profilaktycznego napadów HAE, stąd za właściwy komparator dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 można uznać również brak profilaktyki długoterminowej napadów HAE.

Podsumowując, adekwatny komparator dla analizowanej technologii (Berinert 2000/3000) stanowi brak leczenia profilaktycznego napadów HAE (placebo) oraz lanadelumab (Takhzyro).

## Wyniki zdrowotne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia.

Wg opinii ekspertów, istotne klinicznie punkty końcowe w profilaktyce napadów HAE stanowią liczba oraz nasilenie ataków (ataki ciężkie, ataki wymagające zastosowania leczenia doraźnego).

W analizach dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 zostaną uwzględnione także wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa interwencji.

### Typ badania

Do przeglądu systematycznego zostaną włączone badania w języku polskim i angielskim, opublikowane zarówno w formie pełnotekstowej, jak i doniesień konferencyjnych.

### Podsumowanie (PICOS)

[Redacted PICOS content]

- **Interwencja:** Berinert 2000/3000;
- **Komparator:** brak profilaktyki napadów HAE (placebo), lanadelumab (Takhzyro);
- **Punkty końcowe:** skuteczność (przeżycie; liczba i nasilenie ataków HAE, stosowanie leczenia ratunkowego; odpowiedź na leczenie; brak występowania ataków HAE, jakość życia) i bezpieczeństwo;
- **Typy badań:** badania kliniczne z randomizacją (RCT), a w przypadku ich nieodnalezienia – badania bez randomizacji z grupą kontrolną; badania obserwacyjne;
- **Typ publikacji:** badania opublikowane w formie pełnotekstowej i doniesień konferencyjnych;
- **Język:** prace opublikowane w j. polskim i angielskim.



## 2. Cel analizy

Pierwotna analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych: Berinert® 2000 (kod EAN: 5909991363017) i Berinert® 3000 (kod EAN: 5909991363048) [REDACTED]

[REDACTED] (data zakończenia grudzień 2021 r.). Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku oraz zakresu analiz HTA (ang. *health technology assessment*), w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację.

W ramach niniejszej analizy zobrazowano problem zdrowotny: podstawowe informacje dotyczące HAE: klasyfikację, etiologię, obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie, rozpoznawanie i leczenie. Przedstawiono dane z zakresu obciążenia chorobą – epidemiologię HAE, konsekwencje społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia; wskazano również niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście profilaktyki napadów HAE. W celu sprecyzowania komparatora dla wnioskowanej interwencji przeanalizowano aktualne wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje i stanowiska ekspertów, opcje terapeutyczne finansowane z budżetu płatnika publicznego w Polsce oraz technologie zarejestrowane w Polsce w leczeniu HAE. Wynikiem niniejszej analizy było określenie kryteriów PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań) dla raportu HTA dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000.

Dodatkowo w odniesieniu do wskazanych w piśmie z dnia 20 stycznia 2023 r. niezgodności względem minimalnych wymagań (zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r.) pierwotną wersję analizy rozszerzono i uaktualniono w następujący sposób:

- Dodano najnowsze dane epidemiologiczne dotyczące Francji oraz Polski;
- Podano aktualną wersję programu [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] zaktualizowano w dokumencie fragmenty odnoszące się do tego programu;
- Zaktualizowano rekomendacje dotyczące postępowania w HAE;  
[REDACTED]

- Rozszerzono opis przebiegu choroby o dane na temat śmiertelności;
- Zaktualizowano dane dotyczące interwencji refundowanych w leczeniu HAE w Polsce.

### 3. Populacja

#### 3.1. Populacja docelowa

[REDACTED]

Wnioskowanie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Berinert 2000/3000 [1].

#### 3.2. Definicja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, klasyfikacja ICD-10: D84.1 – zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1; klasyfikacja ICD-11: 4A00.14 *Hereditary angioedema*) to należący do chorób rzadkich, uwarunkowany genetycznie obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego [3].

W zależności od patomechanizmu HAE, wyróżnia się następujące jego typy:

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia inhibitora C1-esterazy (C1-INH); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny;



- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I;
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII, angiopoetyny 1, plazminogenu, kininogenu; mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany; najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczynioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) [4, 5].

### 3.3. Klasyfikacja i etiologia

HAE może przebiegać z niedoborem lub prawidłowym stężeniem C1-INH (Tabela 1). U największej liczby chorych na HAE czynnikiem etiopatogenetycznym jest zmniejszenie stężenia lub brak aktywności inhibitora C1-esterazy [4].

Tabela 1. Klasyfikacja HAE [4]

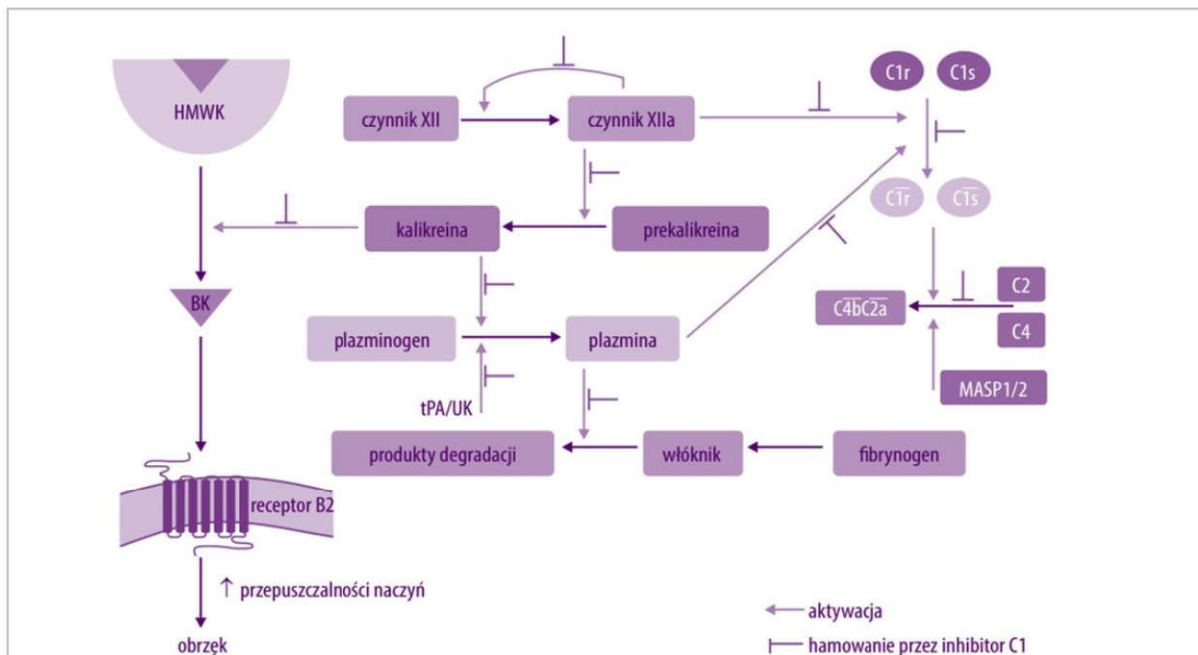
Grupa chorób	Mechanizm	Typ	Charakterystyka
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE)	Niedobór inhibitora C1-esterazy (HAE-C1-INH)	Typ I	Zmniejszone stężenie C1-INH (HAE-1)
		Typ II	Obniżona aktywność C1-INH (HAE-2)
	Prawidłowe stężenie inhibitora C1-esterazy (HAE-nC1-INH)	Typ III	Mutacja genu czynnika XII (HAE-FXII)
			Mutacja genu plazminogenu (HAE-PLG)
			Mutacja genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG)
			Mutacja genu kininogenu 1 (HAE-KNG1)
		Przyczyna nieznana (HAE-UNK)	

U chorych z niedoborem C1-INH stwierdza się mutację w jednym z dwóch alleli genu SERPING1 (*serpin family G member*) kodującego C1-INH. Jest to cecha dziedziczona autosomalnie dominująco, dlatego u większość chorych ma dodatni wywiad rodzinny. W 20-25% przypadków opisano mutacje *de novo* odpowiedzialne za powstanie choroby; w takich sytuacjach wywiad rodzinny jest ujemny [4].

C1-INH zapobiega spontanicznej aktywacji klasycznej drogi dopełniacza poprzez hamowanie proteazy serynowej (Rysunek 1). Wpływa ponadto na aktywację kalikreiny i plazminy w układzie fibrynolitycznym, a także czynnika XI w układzie krzepnięcia i zaktywowanego czynnika XIIa. Niedobór lub upośledzenie funkcji C1-INH prowadzi do nadmiernej syntezy kininopodobnego fragmentu C2b dopełniacza oraz bradykininy. Bradykinina wiąże się

z receptorem bradykininowym B2, co powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i powstanie obrzęku [4].

Rysunek 1. Rola inhibitora C1 w kininogenezie, fibrynolizie i układzie dopełniacza [56]



BK – bradykinina, MASP – proteaza serynowa związana z białkiem wiążącym mannozę, HMWK – wielkocząsteczkowy kininogen, tPA – tkankowy aktywator plazminogenu, UK – urokinaza

Wraz z rozwojem badań genetycznych wyjaśniono patomechanizm niektórych innych postaci wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, bez obecności defektu inhibitora składowej C1 układu dopełniacza. Do tej pory opisano postaci obrzęku z mutacją genu czynnika XII układu krzepnięcia, z mutacją genu plazminogenu, z mutacją genu angiopoetyny i z mutacją genu kininogenu 1. U części chorych przyczyna obrzęku wrodzonego jest nieznana [4].

### 3.4. Obraz kliniczny

U chorych z niedoborem C1-INH defekt genu jest obecny już po urodzeniu, jednak objawy bardzo rzadko pojawiają się w wieku noworodkowym lub niemowlęcym. Chorobę stwierdza się zwykle wcześnie, najczęściej pomiędzy 5. a 11. rokiem życia, ale niekiedy pierwszy incydent obrzęku występuje u osób dorosłych [4]. Wg danych pochodzących z badań na polskich pacjentach z HAE, średnia wieku w chwili postawienia diagnozy wynosi 13 lat [60].

Nasilenie zmian jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi atakami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta [4].



Objawy mają postać obrzęków o różnym umiejscowieniu:

- obwodowy obrzęk skóry (powiek, warg, języka, rąk, stóp, pośladków, moszny) – zazwyczaj ma postać pojedynczego, dobrze odgraniczzonego ogniska, rzadziej kilku zmian o niewielkich wymiarach; zwykle skóra w obrębie obrzęku jest blada; niekiedy na skórze pojawia się rumień w kształcie serpentyn, bez towarzyszącego świądu; zmiany skórne mogą być bolesne; obrzęk narasta powoli przez 12-36 h i utrzymuje się zwykle przez 8-72 h (czasami dłużej), potem stopniowo ustępuje samoistnie; nie występuje świąd; w przypadku nawrotów obrzęk często pojawia się w tych samych miejscach i skóra może ulec rozciągnięciu z utratą elastyczności;
- obrzęk żołądkowo-jelitowy – występuje u 70-80% chorych, często jednocześnie ze zmianami skórnymi; ostry obrzęk ściany jelita bywa przyczyną bólu brzucha (czasem silnego), nudności, wymiotów lub biegunki; napad nagłego bólu może być jedynym objawem HAE i przypominać ostry brzuch; zdarza się, że chorzy są poddawani niepotrzebnej operacji wycięcia wyrostka robaczkowego lub laparotomii zwiadowczej (podanie koncentratu C1-INH umożliwia odróżnienie „ostrego brzucha” od HAE); u niemowląt objawy brzuszne przypominają napad kolki jelitowej;
- obrzęk krtani i/lub gardła – uczucie ucisku, utrudnienie połykania, zmiana głosu, bezgłos i narastająca duszność wskazują na rozwój ostrej niedrożności dróg oddechowych stanowiącej zagrożenie życia [3].

U niektórych chorych odnotowuje się występowanie ciężkich bólów głowy wraz z zaburzeniami widzenia, równowagi i dezorientacją. Część chorych skarży się na bóle w klatce piersiowej, płytki oddech i znaczny ból podczas połykania pokarmów. Zaburzenia w drogach moczowych wynikają z trudności z oddawaniem moczu, bólem podczas mikcji oraz skurczem mięśniówki pęcherza moczowego [6].

Napady obrzęku najczęściej są wyzwalane przez takie czynniki, jak zabiegi medyczne, uraz mechaniczny, wysiłek fizyczny, infekcje lub stres. U kobiet nasilenie objawów obserwuje się niekiedy w okresie dojrzewania i ciąży, co wiąże się ze wzrostem stężenia estrogenów. Ponadto niektóre leki, m.in. doustne środki antykoncepcyjne, preparaty stosowane w hormonalnej terapii zastępczej czy inhibitory konwertazy angiotensyny, mogą zwiększać częstość i intensywność ataków [4].

Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7-14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym nawracających ataków HAE mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez

wiele lat [6]. Szacuje się, że ok. 70% ataków HAE obserwuje się u pacjentów, którzy nie stosują profilaktyki długoterminowej napadów HAE [59].

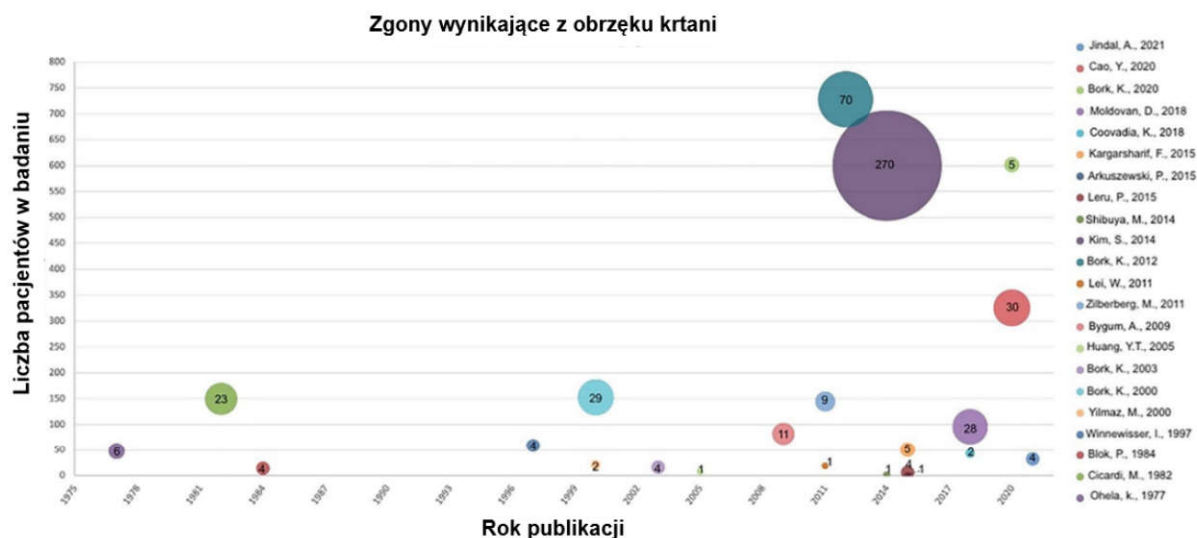
### 3.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego, czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia [3].

Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych [8].

Na podstawie przeglądu literatury opartego na 22 badaniach, obejmujących łącznie 3 292 pacjentów z HAE wykazano, że śmiertelność na skutek uduszenia jest wśród nich bardzo wysoka: łącznie 411 uczestników wymienionych badań zmarło w trakcie ataku zlokalizowanego w krtani. [74]. Szczegółowe ilości zgonów w poszczególnych badaniach zestawia poniższy rysunek.

Rysunek 2. Śmiertelność na skutek uduszenia w publikacjach dotyczących HAE [74]



Autorzy przeglądu podsumowali dodatkowo ilość zareportowanych przypadków zgonu w rodzinach obserwowanych pacjentów. Okazało się, że udokumentowanych zostało ponad 100 przypadków zgonu przez uduszenie wśród bliskich, choć nie wszystkie miały sprecyzowaną przyczynę [74].

U pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie [8].

Szacuje się, że u co najmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby obejmującego krtani i zagrażającego życiu [53]. W badaniu na polskiej populacji



pacjentów z HAE, w ostatnich 6 miesiącach poprzedzających badanie, ataki w obrębie krtani występowały u 29% pacjentów [60].

Śmiertelność wynikająca z nieleczzonego ataku HAE obejmującego krtani wynosi około 30-40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych w porównaniu do zdiagnozowanych [54].

### **3.6. Rozpoznawanie**

U pacjentów z HAE istotne są dane z wywiadu wskazujące na występowanie nawracających incydentów obrzęku naczynioruchowego bez obecności bąbli pokrzywkowych, które nie reagują na leki klasycznie stosowane w stanach obrzękowych, takie jak leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy czy adrenalina. Pacjenci z tą postacią choroby często zgłaszają także obrzęki krtani oraz nawracające, najczęściej kilkudniowe bóle brzucha. W wywiadzie należy wykluczyć stosowanie przez chorego inhibitorów konwertazy angiotensyny, a także zwrócić uwagę na inne leki i alergeny, które mogą być przyczyną objawów. Bardzo istotne jest ustalenie, czy podobne objawy występowały u kogoś z członków rodziny, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala na potwierdzenie HAE [4].

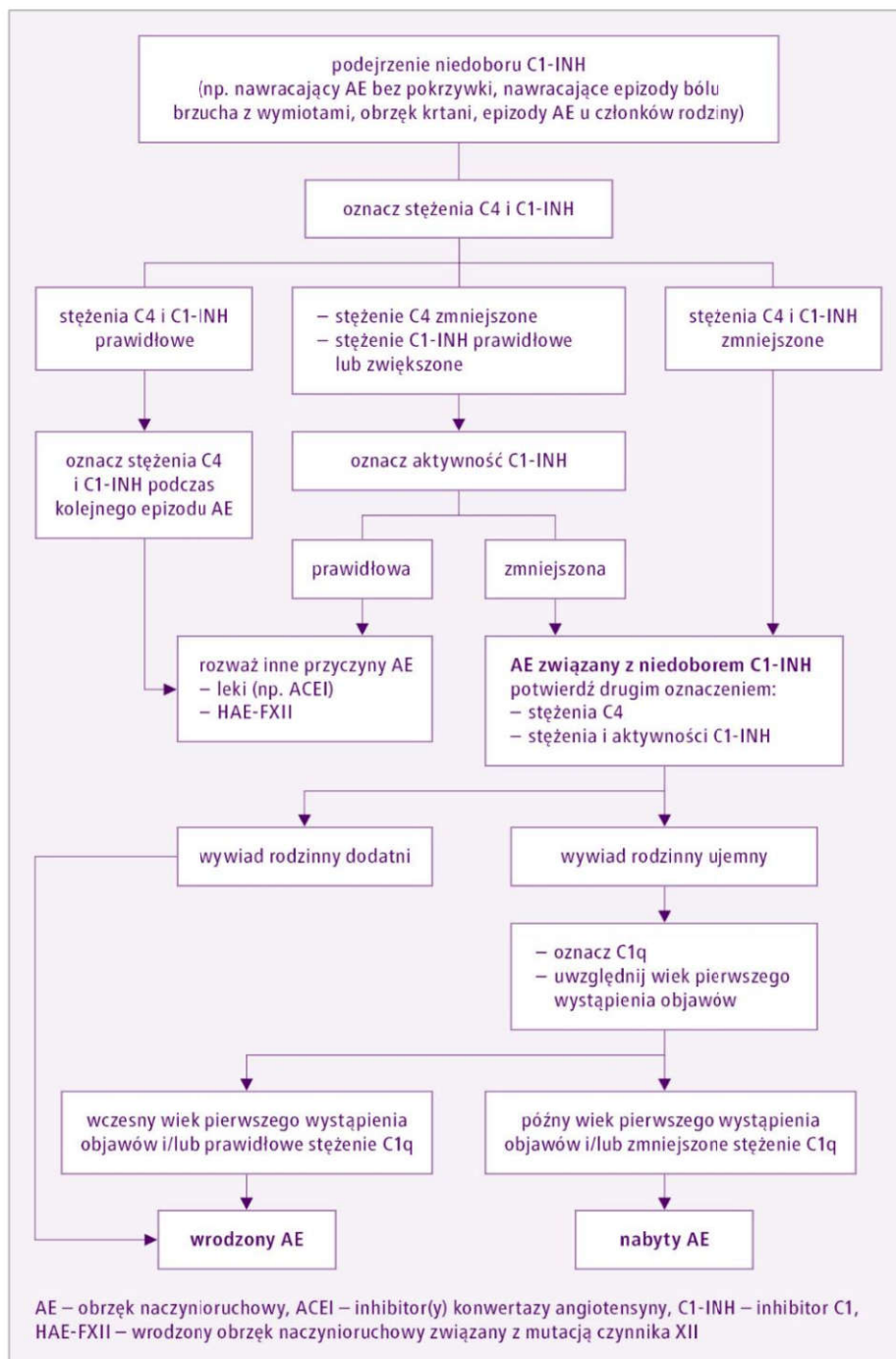
Badania laboratoryjne w HAE opierają się przede wszystkim na pomiarze składowych układu dopełniacza – głównie stężenia i aktywności inhibitora C1-esterazy oraz składowej C4 (Tabela 2). Aktywność C1-INH najczęściej nie przekracza 30% normy. Uzyskanie prawidłowych wartości tych parametrów u chorego z klinicznym podejrzeniem HAE wymaga powtórzenia badań w czasie napadu obrzęku. Poziom składowej C4 u większości chorych jest obniżony również w okresie bezobjawowym [4].

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego [4]

Typ obrzęku	Stężenie C1-INH	Aktywność C1-INH	Stężenie C4	Stężenie C1q	Inne badania
HAE-1	obniżenie	obniżenie	obniżenie	norma	mutacja genu SERPING1
HAE-2	norma lub podwyższenie	obniżenie	obniżenie	norma	mutacja genu SERPING1
HAE-FXII, HAE-ANG, HAE-PLG, HAE-KNG1	norma	norma	norma	norma	mutacja odpowiedniego genu
HAE-UNK	norma	norma	norma	norma	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych
AAE-C1-INH	norma lub obniżenie	obniżenie	obniżenie	obniżenie	przeciwciała przeciw C1-INH obecne lub nieobecne
AAE-IH, AAE-InH, AAE-ACE-I	norma	norma	norma	norma	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych

W różnicowaniu postaci wrodzonej z postacią nabytą (Rysunek 3) oprócz wywiadu rodzinnego i wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz wykluczenia chorób współistniejących istotne znaczenie ma poziom składowej C1q. Parametr ten jest obniżony u ok. 75% chorych z postacią nabytą, natomiast w postaci wrodzonej jest najczęściej prawidłowy [4].

Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego [3]



Wykonanie badań genetycznych (mutacje genu SERPING1) jest zwykle konieczne w przypadkach trudnych diagnostycznie, np. z ujemnym wywiadem rodzinnym i późnym początkiem objawów, a także w celu różnicowania z wrodzonymi obrzękami z prawidłowym poziomem i aktywnością C1-INH [4].



### 3.7. Leczenie

Leczenie różni się w zależności od fazy choroby. U pacjentów z HAE istotne jest wykrycie i wyeliminowanie czynników wywołujących i zaostrzających objawy, takich jak przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny czy preparatów zawierających estrogeny [4].

#### **Leczenie w ostrej fazie choroby**

W zależności od nasilenia ataku stosuje się:

- koncentrat C1-INH – osoczipochodny (pdC1-INH) (Berinert 500/1500, Cinryze) – lek z wyboru w obrzękach zagrażających życiu u dorosłych, dzieci i niemowląt z HAE typu I i II; bezpieczny i dobrze tolerowany; efekt kliniczny pojawia się po 0,5-1,5 h, objawy ustępują w ciągu 24 h; u osób >12. r.ż. stosuje się też rekombinowany analog ludzkiego C1-INH – konestat alfa (Ruconest);
- modulatory szlaku kinin – ikatybant (Firazyr, wybiórczy agonista receptora bradykininy B2) oraz ekalantyd (Kalbitor, rekombinowany wybiórczy silny inhibitor osoczowej kalikreiny) – nie jest zarejestrowany i dostępny w Polsce;
- świeżo mrożone osocze – stosowane w ostateczności w najcięższych napadach HAE, gdy koncentrat C1-INH jest niedostępny [3].

Adrenalina, leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy są nieskuteczne [3, 5].

Chorzy i/lub ich opiekunowie powinni być regularnie szkoleni w zakresie prawidłowego i bezpiecznego stosowania leku, aby w razie pierwszych objawów obrzęku mogli samodzielnie rozpocząć terapię. Wczesne wstrzyknięcie leku ogranicza nasilenie objawów i skraca czas trwania napadu. Wszystkich chorych z rozpoznaniem HAE należy zaopatrzyć w leki do samodzielnego zastosowania, w ilości wystarczającej do leczenia 2 napadów, które powinni mieć zawsze przy sobie [4].

#### **Leczenie przewlekłe – profilaktyka krótkoterminowa**

Profilaktyka krótkoterminowa jest zalecana przed wykonaniem procedur, które mogą wywołać napad HAE (zabiegi związane z uciskiem na górny odcinek przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych bądź naruszające ich ciągłość). W praktyce klinicznej stosuje się:

- pdC1-INH – 1-6 h przed zabiegiem; kolejną dawkę należy przygotować do podania w razie potrzeby podczas zabiegu;
- świeżo mrożone osocze, danazol – jeśli koncentrat C1-INH nie jest dostępny; stosowanie przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu [3, 4].





[Redacted 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]

### 3.8. Epidemiologia

Najczęściej występującą postacią HAE jest postać związana z niedoborem inhibitora C-1 esterazy (typ I i II HAE). Wrodzony obrzęk naczynioruchowy wywołany innymi mutacjami występuje bardzo rzadko. Szacuje się, że typ I HAE stanowi około 85% wszystkich przypadków, natomiast typ II występuje u około 15% chorych [6, 11, 37].

Dane uzyskane ze szwedzkiego rejestru dla ponad 100 pacjentów z HAE wskazują, że 80% pacjentów z HAE doświadczyło ataku choroby w ciągu ostatniego roku. Występowanie  $\geq 12$  ataków raportowało 47% pacjentów, 21% chorych raportowało 4-11 ataków, natomiast 11% pacjentów raportowało 1-3 ataków HAE [55]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym na populacji polskich pacjentów z HAE, 20% pacjentów nie stosowało leczenia doraźnego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania [60].

Szacuje się, że ataki HAE w postaci obrzęku żołądkowo jelitowego o charakterze nawrotowym występują u 70-90% pacjentów [58].

### **Świat**

Częstość występowania HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy na świecie szacuje się na 1:50 000 [6, 9, 11, 14 ] do 1:150 000 osób [11]. Wg danych *Orphanet*, rozpowszechnienie HAE wynosi 1: 100 000 osób [5].

### **Europa**

Zgodnie z danymi europejskimi oszacowana częstość występowania HAE-C1-INH mieści się w granicach od 0,95:100 000 do 2:100 000 mieszkańców (Tabela 4) [12,13].

Tabela 4. Epidemiologia HAE w Europie [12,13]

Kraj	Rok	Rozpowszechnienie
Francja	2021	2/100 000
Włochy	2013	1,54/100 000
Grecja	2012	1,07/100 000
Szwecja	2011	1,52-1,54/100 000
Dania	2009	1,41/100 000
Hiszpania	2001	1,09/100 000
Norwegia	1999	1,5/100 000
Słowenia	-	0,95/100 000*

\*Pacjenci objawowi

Rejestr europejski obejmuje obecnie około 2 000 przypadków HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy [10, 11].

Obecnie we Francji częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 wynosi około 1 na 50 000 mieszkańców. Liczbę chorych w tym kraju szacuje się na około 1 500 przypadków [13].

### **Polska**

W Polsce zarejestrowano >340 przypadków HAE związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Duża liczba chorych nie jest objęta

leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe, aby podjęto poszerzoną diagnostykę [10, 11].

W celu dokonania oszacowania liczebności populacji obejmującej młodzież i dorosłych z HAE związanym z niedoborem inhibitora C1-esterazy w Polsce przeprowadzono przegląd dostępnych danych literaturowych (Tabela 5).

Tabela 5. Epidemiologia HAE w Polsce [12]

Publikacja	Rok	Liczba chorych	Komentarz
AWA Takhzyro 2020	2020	400	Pacjenci >12 r.ż.
AWA Takhzyro 2020	2019	274	Liczba pacjentów powyżej 12 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 (dane NFZ)
AWA Takhzyro 2020	2018	295	Liczba pacjentów powyżej 12 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 (dane NFZ)
Stobiecki 2016 Obtułowicz 2016	2016	341 (HAE I 310 osoby; HAE II 31 osób)	Pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
Czarnobilska 2017	2016	53	Wiek 3-18 lat
AWA Firazyr 2015	2014	302	-
AWA Berinert 2013	2013	800-4 000	-
AWA Firazyr 2015	2012	232	-
APD Firazyr 2015	2012	240	-
AWA Firazyr 2015	2011	216 (HAE I 204 osoby; HAE II 12 osób)	Pacjenci z rejestru krajowego; wyłącznie objawowi
Obtułowicz 2009	2009	200	Pacjenci z rejestru krajowego
		180 (HAE I 172 osoby; HAE II 8 osób)	Pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
AWA Firazyr 2015	2008	189	Pacjenci z rejestru krajowego
Obtułowicz 2006	2006	180	Pacjenci z rejestru krajowego
		130 (HAE I 124 osoby; HAE II 6 osób)	Pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
Obtułowicz 2005	2005	102 (HAE I 96 osoby; HAE II 6 osób)	Pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
Obtułowicz 2002	2002	55 (HAE I 53 osoby; HAE II 2 osoby)	Pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
Nowicka 2005	-	66 (HAE I 57 osoby; HAE II 9 osób)	Pacjenci zarejestrowani w Poradni Alergologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD



Polskie dane wskazują, że pacjenci >12 r.ż. stanowią 90% pacjentów z HAE. Udział chorych objawowych wynosi ok. 95% [12].

Odnalezione zostały także dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których w danym roku udzielone świadczenie, które zostało sprawozdane do NFZ z danym kodem rozpoznania głównego. Poniżej zostały zestawione dane za lata 2015-2021 dla kodu ICD-10 D84.1 [71].

Tabela 6. Dane NFZ dot. HAE w Polsce [12]

Publikacja	Rok	Liczba chorych	Komentarz
Dane NFZ	2021	444	Pacjenci z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego D84.1
	2020	338	
	2019	374	
	2018	332	
	2017	330	
	2016	336	
	2015	278	

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez NFZ, liczba pacjentów z udzielonym w 2021 roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego D84.1 wynosiła 444 pacjentów, w 2020 roku - 338, w 2019 roku – 374, a w 2018 – 332 pacjentów [71]. Natomiast liczba pacjentów powyżej 12 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 w 2019 roku wynosiła 274 pacjentów, a w 2018 roku - 295 pacjentów [10].

Wg oceny ekspertów powołanych w 2020 roku przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), liczba pacjentów >12 r.ż. z HAE w Polsce wynosi około 400; notuje się 15-25 nowych zachorowań w ciągu roku [10].

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach analizy wpływu na budżet.

### 3.9. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Wyniki badań wskazują na znaczne obciążenie ekonomiczne i społeczne związane z HAE, jak również istotny wpływ schorzenia na obniżenie jakości życia.

W badaniu Wilson et al., przeprowadzonym w USA na populacji 457 dorosłych pacjentów z HAE, podjęto próbę oszacowania obciążenia ekonomicznego związanego z chorobą [16]. Roczny koszt leczenia pacjenta z HAE (2008 rok) wynosił średnio 42 000 dolarów. Koszty leczenia różniły się znacznie w zależności od stopnia nasilenia HAE:

- 14 000 USD – pacjent z HAE o nasileniu łagodnym;
- 27 000 USD – pacjent z HAE o nasileniu umiarkowanym;
- 96 000 USD – pacjent z HAE o nasileniu ciężkim [16].

Największą część bezpośrednich kosztów medycznych stanowiły koszty związane z hospitalizacją (67%). Wysoki odsetek pacjentów z HAE doświadczał spadku produktywności w pracy oraz zmniejszenia przychodów. Koszty pośrednie związane z HAE przypadające na pacjenta oszacowano na średnio 16 000 dolarów rocznie (Tabela 7) [16].

Tabela 7. Obciążenie ekonomiczne związane z HAE w USA [16]

Typ kosztów		Średni roczny koszt/pacjent (USD)	Udział w kosztach ogółem (%)	
Bezpośrednie koszty medyczne	Ogółem	25 884	–	
	Związane z wystąpieniem ostrego ataku	Ogółem	21 339	82,4
		Pogotowie ratunkowe	2 603	10,1
		Leczenie ambulatoryjne	189	0,7
		Hospitalizacja	17 335	67,0
		Koszty leczenia	978	3,8
		Koszty leków	235	0,9
	Związane z występowaniem choroby przewlekłej	Ogółem	4 545	17,6
		Rutynowe wizyty kontrolne	2 532	9,8
		Koszty leków	2 013	7,8
Koszty pośrednie	Ogółem	16 108	–	
	Związane z wystąpieniem ostrego ataku	Koszty podróży	372	2,3
		Koszty opieki nad dzieckiem	71	0,4
		Koszty utraconych dni roboczych	3 402	21,1
	Związane z występowaniem choroby przewlekłej	Obniżenie produktywności	5 750	35,7
		Obniżenie przychodów	6 512	40,4

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich związanych z HAE poddano analizie dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi



Grupami Pacjentów (JGP)<sup>1</sup>. Zgodnie z dostępnymi danymi, u pacjentów z HAE w 2016 roku konieczne było przeprowadzenie 76 hospitalizacji, w roku 2015 – 73 hospitalizacji, a w roku 2013 – 85 hospitalizacji, których koszty wyniosły odpowiednio 238 389 zł, 255 515 zł oraz 384 156 zł (Tabela 8) [20].

Tabela 8. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 [20]

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie (zł)	Liczba hospitalizacji		Całkowity koszt hospitalizacji (zł)
				S52 Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	ICD 10 D84.1. Zaburzenia układu dopełniacza	
2020	1 907	3 254	-	-	-	-
2019	3 079	4 763	-	-	-	-
2018	2 906	4 513	-	-	-	-
2017	4 900	7 072	-	-	-	-
2016	5 091	7 055	3 149,85	76		238 38,60
2015	4 850	7 118	3 500,21	73		255 515,33
2014	4 185	7 500	4 544,26	-		-
2013	4 399	8 004	4 637,13	85		394 156,05

Istotny aspekt związany z obciążeniem chorobą stanowią koszty związane z HAE ponoszone przez społeczeństwo. HAE prowadzi do występowania uciążliwych objawów, co prowadzi do upośledzenia sprawności chorych i w konsekwencji ma wpływ na świadczenie pracy zarobkowej przez pacjentów.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, w 2020 roku dla rozpoznania ICD-10 D.84<sup>2</sup> wydano 627 zaświadczeń lekarskich o niezdolności do pracy obejmujących łącznie 8 407 dni absencji chorobowej. Liczba ta jest znacznie wyższa w porównaniu do wartości obserwowanych w latach poprzedzających (Tabela 9) [17], na co prawdopodobnie wpływ miało pogorszenie dostępu do leczenia związane z wybuchem pandemii COVID-19 oraz brak kontynuacji refundacji dla konestatu alfa (Ruconest) [19].

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.84 [17]

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	8 403	627

<sup>1</sup> Analizie poddano dane dla grupy S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne w ramach oraz podgrupy S52 Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS w ramach której rozliczane rozpoznanie ICD-10 D84.1

<sup>2</sup> Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością. Udostępnione dane dotyczą rozpoznania D.84 ogółem, obejmującego następujące rozpoznania: D.84.0 – Defekt dotyczący czynności antygenu-1 limfocytów (LFA-1), D84.1 – Zaburzenia układu dopełniacza, D84.8 – Inne określone niedobory odporności, D84.9 – Nieokreślony niedobór odporności



Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	2 483	378
2018	2 496	357
2017	3 418	399
2016	2 404	259
2015	2 033	190
2014	1 673	146
2013	984	106
2012	1 264	108

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Takhyro stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii D84.1.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9);
  - Kobiety: 287,2 (386,8 - 205,1);
  - Mężczyźni: 108,3 (161,8 - 78,8);
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia, ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4);
  - Kobiety: 33,8 (60,1 - 25,8);
  - Mężczyźni: 43,4 (94,2 - 29,7) [61].

### 3.10. Jakość życia

Rozpoznanie HAE ma istotny wpływ na pogorszenie się jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) pacjentów. Napady obrzęków w przebiegu HAE są nawracające. Pojawiają się one w różnej lokalizacji i z różną częstością, w sposób nagły i nieprzewidywalny. Przebieg kliniczny u niektórych pacjentów cechuje się częstymi i ciężkimi atakami, nierzadko zagrażającymi życiu, które powodują znaczne obciążenie dla chorego, uniemożliwiające prawidłowe funkcjonowanie rodzinne, społeczne i zawodowe [21].

Pacjenci doświadczający epizodów obrzęku zgłaszają przewlekłe uczucie strachu przed wystąpieniem kolejnego ataku, co powstrzymuje ich przed podejmowaniem planów zawodowych, jak również w sferze rodzinnej i społecznej [23]. Ponadto, z uwagi na dziedziczny charakter HAE, na obniżenie jakości życia pacjentów ma wpływ niepokój związany z możliwością wystąpienia HAE u dzieci [25].

Prawie połowa pacjentów z HAE wskazuje na występowanie objawów choroby jako istotnego aspektu utrudniającego dalszą edukację i/lub podjęcie pracy; szczególny wpływ na funkcjonowanie chorego w sferze zawodowej ma stopień nasilenia ataków choroby [26].

Wśród chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego często stwierdza się depresję. Objawy depresji mogą manifestować się w postaci zaburzeń snu lub przewlekłego zmęczenia. Badania wskazują, że pomimo pojawienia się nowych, skutecznych leków epizody depresji są wciąż obserwowane wśród pacjentów z HAE. W badaniu przeprowadzonym wśród 26 pacjentów z rozpoznaniem HAE stwierdzono klinicznie istotne objawy depresji u 39% chorych [22].

Rozpoznanie HAE ma wpływ na pogorszenie się jakości życia nie tylko pacjenta, ale również jego rodziny i opiekunów [25, 26]. Dane literaturowe wskazują na występowanie znacznego absenteizmu w pracy i szkole oraz spadku produktywności u członków rodziny chorych na HAE [26].

### **3.11. Niezaspokojone potrzeby pacjentów (*unmet need*)**

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się z istotnym wpływem choroby na życie pacjenta. Nieprzewidywalność napadów obrzęku często uniemożliwia pacjentom naukę i pracę, wpływa też niekorzystnie na ich relacje społeczne i codzienne funkcjonowanie [26].

Największym wyzwaniem w leczeniu pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym są obrzęki błon śluzowych. W takich sytuacjach najczęściej występuje obrzęk krtani lub gardła, a pacjent umiera z powodu uduszenia [27].

Możliwość długoterminowej kontroli objawów HAE, którą daje profilaktyka za pomocą C1-INH, może istotnie ograniczać niepokój pacjentów, a co za tym idzie kolejne ataki choroby u pacjentów, u których czynnikiem wyzwalającym jest stres [57]. Leczenie zapobiegawcze zdecydowanie poprawia jakość życia chorych. Mogą oni prowadzić normalną aktywność bez strachu przed nieprzewidywalnym atakiem choroby [18].

Nowe podejście do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zakłada stosowanie długoterminowego leczenia zapobiegawczego, które nie pozwala na wystąpienie objawów



choroby. Światowe standardy leczenia pacjentów z HAE mówią o tym, że profilaktyka długoterminowa powinna dominować nad leczeniem doraźnym [27].

Aktualnie w Polsce refundacją objęte są leki umożliwiające przerywanie ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz jeden lek stosowany w profilaktyce nawracających napadów HAE – lanadelumab. W praktyce klinicznej dopuszcza się również stosowanie pochodnych androgenowych i kwasu tranaksemowego; leki te nie są jednak zarejestrowane we wskazaniu obejmującym zapobieganie napadom HAE (stosowanie *off-label*), a ich przyjmowanie obarczone jest występowaniem licznych działań niepożądanych [10].

W profilaktyce napadów HAE, lekiem pierwszego wyboru jest osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie [4].

Podskórna forma podania leku jest zdecydowanie preferowaną względem podania dożylnego przez pacjentów. W przeglądzie systematycznym badań randomizowanych *Stoner 2014*, w prawie 70% włączonych badań obserwowano jednoznaczną preferencję pacjentów w kierunku leczenia podskórnego względem leczenia dożylnego. Głównymi czynnikami wspierającymi wybór podskórnej drogi podania była oszczędność czasu oraz możliwość prowadzenia leczenia wyłącznie w warunkach domowych [62].

Jedynym z zarejestrowanym w Polsce inhibitorem C1-esterazy we wskazaniu obejmującym leczenie długoterminowe HAE, możliwym do samodzielnego stosowania przez pacjenta w podaniu podskórnym jest Berinert 2000/3000 [29]. W analizowanym wskazaniu zarejestrowano również C1-INH Cinryze; jest on przeznaczony jednak wyłącznie do stosowania dożylnego, co znacząco ogranicza wygodę stosowania dla pacjenta w kontekście leczenia przewlekłego [30]. Aktualnie lek Cinryze nie jest refundowany, nie pozostaje w obrocie w Polsce i nie jest dostępny dla pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Berinert 2000/3000 w docelowej populacji została poparta dowodami klinicznymi wysokiej jakości. Efekty kliniczne związane ze stosowaniem leku Berinert 2000/3000 w podaniu podskórnym zostały ocenione w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym COMPACT. W grupie pacjentów leczonych produktem Berinert 2000/3000 odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość napadów HAE w porównaniu do placebo; ponad 50% pacjentów przyjmujących C1-INH nie doświadczyło żadnego umiarkowanego lub ostrego napadu HAE podczas leczenia. Nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania [31]. Wyniki długookresowego badania fazy rozszerzonej COMPACT OLE potwierdziły te obserwacje [68].



Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w długim okresie leczenia zostały potwierdzone także dla szeregu subpopulacji pacjentów z HAE, w tym pacjentów pediatrycznych [66], osób starszych [67], kobiet, kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz pacjentek w ciąży [65]. Dane dla bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu u szczególnych grup pacjentów są niedostępne. Zaleca się unikanie stosowania lanadelumabu u kobiet w ciąży oraz w początkowym okresie karmienia piersią [50].

Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów C1-esterazy jest poparte ponad 40-letnią praktyką kliniczną, a mechanizm działania C1-INH został już dobrze poznany [63]. Pewność co do wysokiego profilu bezpieczeństwa stosowania nowych terapii biologicznych, do których należą m.in. przeciwciała monoklonalne, jest ograniczona. W badaniu postmarketingowym, obejmującym analizę występowania zdarzeń niepożądanych ponad 220 terapii zatwierdzonych przez *Food and Drug Administration* (FDA) w latach 2001-2010, nowe zdarzenia niepożądane opisano dla 32% zatwierdzonych leków. Największym ryzykiem obarczone były terapie biologiczne, w dalszej kolejności leki stosowane w psychiatrii, leki zatwierdzone w procedurze przyspieszonej oraz zatwierdzone w terminie zbliżonym do ustawowego [64].

Mając na uwadze specyfikę produktu leczniczego Berinert 2000/3000, który jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza, oraz dotychczas zebrane dane kliniczne [31, 68, 69], nie należy spodziewać występowania działań niepożądanych innych niż łagodne reakcje w miejscu podania.

Zgodnie z opinią ekspertów, rozwiązaniem związanym z systemem ochrony zdrowia, które mogłoby znacznie poprawić sytuację pacjentów z HAE jest wprowadzenie programu lekowego i poprawa dostępności leków pierwszego wyboru w zapobieganiu napadom HAE [10].

Podsumowując, polscy pacjenci z HAE mają ograniczony dostęp do skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych do stosowania w długoterminowej profilaktyce napadów HAE. Finansowaniu (od września 2021 roku) podlega obecnie tylko jeden lek – przeciwciało monoklonalne lanadelumab, którego bezpieczeństwo stosowania ma pewne ograniczenia. Wprowadzenie refundacji leku Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego HAE umożliwiłoby istotną poprawę w zakresie częstości napadów HAE oraz jakości życia pacjentów, co może mieć przełożenie na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego związanego z HAE dla płatnika publicznego.

## 4. Interwencja

### 4.1. Charakterystyka interwencji

#### 4.1.1. Podstawowe informacje

Wnioskowana interwencja obejmuje produkt leczniczy Berinert 2000/3000 stosowany w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Charakterystykę interwencji przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Berinert 2000/3000 [1].

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje dotyczące produktu Berinert 2000/3000.

Tabela 10. Charakterystyka produktu Berinert 2000/3000 [1]

Kryterium	Charakterystyka
Nazwa produktu	Berinert® 2000, Berinert® 3000
Status leku sierocego	Nie
Postać farmaceutyczna	Berinert® 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Berinert 3000®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: ludzki inhibitor C1-esterazy do podawania podskórnego (s.c.) W jednej fiołce Berinert 2000 znajduje się 2000 j.m. inhibitora C1-esterazy W jednej fiołce Berinert 3000 znajduje się 3000 j.m. inhibitora C1-esterazy Po rekonstytucji w 4 ml wody do wstrzykiwań Berinert 2000 zawiera 500 j.m./ml inhibitora C1-esterazy Po rekonstytucji w 6 ml wody do wstrzykiwań Berinert 3000 zawiera 500 j.m./ml inhibitora C1-esterazy Zawartość białka całkowitego w roztworze po rekonstytucji produktu wynosi 65 mg/ml Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól do 486 mg (około 21 mmol) na 100 ml roztworu
Wygląd produktu	Biały proszek



Kryterium	Charakterystyka
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie bezpośrednie: Berinert 2000: Proszek (2000 j.m.) w fiolce ze szkła typu II, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej aluminiowym kapslem i plastikowym wieczkiem typu flip-off. 4 ml rozpuszczalnika w fiolce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z (gumy chlorobutyłowej) aluminiowym kapslem i plastikowym wieczkiem typu flip-off. Berinert 3000: Proszek (3000 j.m.) w fiolce ze szkła typu II, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej aluminiowym kapslem i plastikowym wieczkiem typu flip-off. 6 ml rozpuszczalnika w fiolce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z (gumy chlorobutyłowej) aluminiowym kapslem i plastikowym wieczkiem typu flip-off. Dostępne opakowania: Opakowanie zawiera: 1 fiołka z proszkiem, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 6 ml), 1 system do transferu 20/20 z filtrem Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne): 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10ml), 1 igła do podawania podskórnego, 1 zestaw do wkłucia podskórnego, 2 waciki nasączone alkoholem, 1 plaster. Opakowanie zawierające 5 x 2000 j.m. i 20 x 2000 j.m. Opakowanie zawierające 5 x 3000 j.m. i 20 x 3000 j.m.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne czynniki hematologiczne, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, C1-inhibitor, pochodna osocza
Kod ATC	B06AC01
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	24613
Data dopuszczenia do obrotu	Polska: 2018 r. Procedura zdecentralizowana
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg Niemcy

#### 4.1.2. Zarejestrowane wskazania

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

#### 4.1.3. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego Berinert 2000/3000 stanowi ludzki inhibitor C1-esterazy do podawania podskórnego. 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. Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kalikreiny. Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

#### **4.1.4. Dawkowanie i sposób podawania**

Berinert jest przeznaczony do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych. Pacjent lub jego opiekun powinni być przeszkoleni jak należy podawać Berinert.

##### **Dawkowanie**

Zalecana dawka: Berinert s.c. 60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni).

##### Dzieci i młodzież

Dawkowanie u młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych.

##### Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Proponowanym miejscem do wstrzyknięcia podskórnego produktu leczniczego Berinert jest okolica brzucha. W badaniach klinicznych, Berinert był wstrzykiwany w pojedyncze miejsce. Produkt po rekonstytucji powinien być podany we wstrzyknięciu podskórnym z szybkością tolerowaną przez pacjenta.

#### **4.1.5. Przeciwwskazania**

Pacjenci, którzy doświadczyli reakcji nadwrażliwości zagrażających życiu, włącznie z anafilaksją na produkty C1-INH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **4.1.6. Ostrzeżenia, środki ostrożności i monitorowanie**

##### **Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### **Reakcje nadwrażliwości**

Jeżeli wystąpią ciężkie objawy alergiczne należy natychmiast zaprzestać podawania leku Berinert (tzn. przerwać wstrzykiwanie) i rozpocząć odpowiednią opiekę medyczną. W przypadku ostrego napadu HAE, należy rozpocząć leczenie dostosowane indywidualnie do pacjenta.

## **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (TEE)**

W przypadkach stosowania wysokich dawek C1-INH podawanych dożylnie w profilaktyce lub leczeniu zespołu nieszczelności naczyń włosowatych przed, podczas i po zabiegach chirurgii serca z zastosowaniem krążenia zewnątrz ustrojowego (niezatwierdzone wskazanie i dawkowanie) wystąpiły przypadki zakrzepicy.

Przy podawaniu podskórnych zalecanych dawek nie stwierdzono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem TEE a stosowaniem koncentratu C1-INH.

## **Bezpieczeństwo wirusowe**

Standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmuje: selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów oraz zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów podczas procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV), wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) oraz wirusów bez otoczkowych HAV i parwowirusa B 19.

U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Berinert 2000 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza, że jest uznany za „wolny od sodu”.

Berinert 3000 zawiera do 29 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki spożycia sodu u osoby dorosłej.

### **4.1.7. Działania niepożądane**

Informacje dotyczące działań niepożądanych zebrano w badaniu klinicznym 3 fazy (Badanie 3001) u pacjentów (n = 86) z HAE, którzy otrzymywali Berinert podskórnym. Zakwalifikowani pacjenci mogli również uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym (Badanie 3002) przez maksymalnie 140 tygodni (n = 126). Częstość działań niepożądanych jest oparta na zdarzeniach związanych ze stosowaniem Berinert. Jest ona określona na pacjenta i klasyfikowana jako:



- bardzo często:  $\geq 1/10$
- często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$
- niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$
- rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$
- bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ .

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należało zapalenie nosogardzieli oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Tabela 11).

Tabela 11. Działania niepożądane stwierdzone produktu leczniczego Berinert 2000/3000 [1]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (nadwrażliwość, świąd, wysypka i pokrzywka)	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Bardzo często

\* Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, odczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, wyciek w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, blizna w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert oceniano w podgrupie jedenastu pacjentów w wieku od 8 do  $< 17$  lat w obu badaniach (Badanie 3001, Badanie 3002) i był zgodny z ogólnymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa.

### Osoby w podeszłym wieku

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert oceniano w podgrupie dziesięciu pacjentów w wieku od 65 do 72 lat w obu badaniach (Badanie 3001, Badanie 3002) i był zgodny z ogólnymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa.

### Kobiety w ciąży i karmiące

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert oceniano w trzech badaniach w grupie 344 kobiet, wśród których u 36 występowały ciążę (w sumie 50 ciąż) i był zgodny z ogólnymi wynikami bezpieczeństwa [1].



## 4.2. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy przeprowadzono w dniu 20.07.2021, a następnie zaktualizowano w dniu 28.12.2021, wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji (AOTMiT) – Polska;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) – Nowa Zelandia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja.

W strategii wyszukiwania uwzględniono również nazwę handlową produktu leczniczego Berinert 2000/3000, dla USA – Haegarda. Podsumowanie przeglądu polskich oraz zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji zamieszczono w Załączniku 9.2.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zleceniodawcę produkt leczniczy Berinert 2000/3000 jest obecnie refundowany w zapobieganiu napadom HAE w 4 krajach europejskich (Dania, Hiszpania, Islandia, Niemcy).

Obecnie produkt leczniczy Berinert 2000/3000 nie jest refundowany w Polsce.

## 4.3. Wnioskowane warunki refundacji

Wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w ramach [REDACTED]

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania leczniczego Berinert 2000/3000 przedstawia Tabela 12.







## 5. Komparatory

### 5.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia kluczowych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w HAE przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych (data wyszukiwania: 20.07.2021, aktualizacja: 28.12.2021).

Zidentyfikowano zalecenia następujących organizacji (Tabela 14):

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)/Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) 2020 [4];
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), sekcja HAE 2018 [56];
- *Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2022 [34];*
- Konsensus panelu ekspertów *World Allergy Organization (WAO)/World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2021 [70];*
- Konsensus Ekspertów 2022 [72];
- *European Society for Immunodeficiencies (ESID)/European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) 2020 [33];*
- *United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB), 2020 [38];*
- *Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN) 2019 [35];*
- *German Association of Scientific Medical Societies (GASMS, niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) 2019 [36];*
- *World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2018 [32];*
- *French National Center for Angioedema (FNCA) 2015 [39]*
- *Centre National de Référence des Angioedèmes (CREAK) 2021 [13];*
- *United Kingdom Consensus 2014 [40];*
- *Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG) 2014 [41];*
- *Japanese Association for Complement Research (JACR) 2012 [42].*

Klasyfikacji wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dokonano w oparciu o siłę dowodów, wynikającą z oceny metodologii badań oraz siłę zalecenia, która odzwierciedla przekonanie autorów o zasadności stosowania zalecenia. Omówienie

systemów klasyfikacji przyjętych w analizowanych wytycznych przedstawiono w Załączniku 9.3.

Produkt leczniczy Berinert 2000/3000 jest zarejestrowany w USA pod nazwą Haegarda. W poniższej tabeli zastosowano nomenklaturę odnośnie C1-INH w podaniu podskórnym tożsamą z nazewnictwem zastosowanym w publikacji oryginalnej.

Tabela 14. Zalecenia postępowania terapeutycznego w HAE

Organizacja, rok	Zasięg	Zalecenia
PTD/PTA 2020 [4]	Polska	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków.</li> <li>Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego.</li> <li><u>W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczo pochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni</u> lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie.</li> <li>Alternatywą dla terapii długoterminowej C1-INH jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanozolol) – są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane, ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji.</li> <li>Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków; należy unikać stosowania tego preparatu u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.</li> </ul>
PTA 2018 [56]	Polska	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celem rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE jest zapobieganie atakom obrzęku u chorych, a przez to redukcja obciążeń związanych z chorobą.</li> <li>Zapobieganie długoterminowe polega na stałym i regularnym podawaniu leków. Decyzję o włączeniu terapii podejmuje się na podstawie aktualnego stanu zdrowia chorego w sytuacji, gdy leczenie doraźne nie pozwala na uzyskanie adekwatnej kontroli choroby. W ocenie należy uwzględnić częstość, ciężkość i lokalizację występowania ataków HAE, a także ich wpływ na stan społeczny i zawodowy chorego.</li> <li><u>Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH) podawany dożylnie co 3 lub 4 dni.</u></li> <li>W ramach postępowania drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów (stanazolol, oxandrolon, oksymetolon, danazol). Wśród preparatów stosowanych u pacjentów z HAE wymienia się także leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)</li> <li><u>U kobiet w ciąży, lekiem z wyboru jest C1-INH, stosowany do przerywania napadów a także jako profilaktyka krótkoterminowa przed amniopunkcją, biopsją kosmówki czy aborcją chirurgiczną</u></li> </ul>
ASCIA 2022 [34]	Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby dotyczy regularnego stosowania leków w celu prewencji wystąpienia epizodów obrzęku HAE.</li> <li>Decyzję o podjęciu farmakologicznej profilaktyki napadów HAE podejmuje się w oparciu o indywidualne czynniki każdego pacjenta, jak np. częstość ataków, ciężkość i lokalizacja wcześniejszych obrzęków, obecność lub brak znanych czynników wywołujących atak, koszty i potencjalna szkodliwość leczenia profilaktycznego.</li> <li>Niedawne postępy w rozwoju terapii HAE dają możliwość uzyskania całkowitej kontroli nad atakami HAE, co stanowi najbardziej właściwy cel postępowania.</li> <li>Istotną determinantą w wyborze metody leczenia zapobiegawczego są preferencje pacjenta.</li> <li>Do niedawna długoterminowe leczenie zapobiegawcze prowadzone było przy użyciu starszych preparatów doustnych (kwas traneksamowy, danazol, stanozolol), co związane było ze znaczącymi problemami, brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi.</li> </ul>



Organizacja, rok	Zasięg	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji użyteczną opcją <u>jest C1-INH w podaniu dożylnym (Berinert)</u> 2 razy w tygodniu, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą wystąpić problemy z dostępem żylnym i samodzielnym podaniem leku. <u>Preparat ten jest lekiem z wyboru w przypadku silnych ataków HAE u kobiet w czasie ciąży i laktacji.</u></li> <li>Obecnie dostępne są również: <u>C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert SC)</u> i Takhzyro (lanadelumab).</li> <li>Drogą podania najnowszych zarejestrowanych produktów leczniczych jest wstrzyknięcie podskórne, co ułatwia samodzielne stosowanie leków u większości lub wszystkich pacjentów poddanych odpowiedniemu przeszkoleniu.</li> </ul>
<b>Konsensus WAO/EAACI 2021 [70]</b>	Świat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Głównym celem leczenia HAE powinno być osiągnięcie całkowitej kontroli choroby – braku napadów HAE (zgodność ekspertów na poziomie 95%) oraz normalizacja życia pacjentów (100%);</li> <li>Pacjenci powinni brać aktywny udział w ocenie, czy ich choroba podlega wystarczającej kontroli oraz czy ich życie jest znormalizowane (100%).</li> </ul>
<b>Konsensus Ekspertów 2022 [72]</b>	Świat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci powinni mieć dostęp do kompleksowej i zintegrowanej opieki specjalistycznej, zapewniającej im całkowitą wolność od ataków HAE;</li> <li>Profilaktyka długoterminowa to kluczowy element zarządzania chorobą;</li> <li>Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem skuteczności leczenia a ocena powinna się odbywać na każdej wizycie. Pozwoli to zoptymalizować długofalową profilaktykę jak i sposoby leczenia doraźnego;</li> <li>Wybrane sposoby zarządzania chorobą powinny uwzględniać preferencje pacjenta.</li> </ul>
<b>ESID/ERN RITA 2020 [33]</b>	Europa	<p>Opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Profilaktyka C1-INH podawanym dożylnie (Cinryze);</u></li> <li><u>Leczenie doraźne obrzęku jelit, krtani, twarzy C1-INH podawanym dożylnie (Berinert);</u></li> <li>Leczenie doraźne ostrych ataków HAE u młodzieży i dorosłych C1-INH podawanym dożylnie (Ruconest);</li> <li><u>Rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym (Haegarda);</u></li> <li>Leczenie zapobiegawcze przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie – lanadelumabem (Takhzyro);</li> <li>Leczenie doraźne ikatybantem (Firazyry) lub ekalantydem (Kalbitor);</li> <li>Kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze i osocze inaktywowane nie są obecnie rekomendowane do stosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne inne opcje nie są dostępne.</li> </ul>
<b>US HAEA MAB 2020 [38]</b>	Świat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia długoterminowego powinno mieć zindywidualizowany charakter [siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: wysoki]</li> <li>Leczenie z wyboru (pierwszej linii) w profilaktyce długoterminowej: C1- <u>dożylnie (Cinryze)</u> INH lub <u>podskórnie (Haegarda)</u>, lanadelumab (Takhzyro) [silna, wysoki]</li> <li><u>U kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią podstawowym lekiem zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu „na żądanie” jest C1-INH [silna, umiarkowany]</u></li> <li>Antyfibrynolityki lub leczenie progestynami jest wskazane u pacjentów z HAE i prawidłowym poziomem C1-esterazy jako leczenie początkowe w profilaktyce długoterminowej [slaba, niski]</li> <li>Leczenie drugiej linii – androgeny (danazol), antyfibrynolityki (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy)</li> </ul>
<b>CHAN 2019 [35]</b>	Świat/Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Długoterminowe leczenie zapobiegawcze może być właściwe dla wybranych pacjentów w celu redukcji częstości, czasu trwania i nasilenia ataków [poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna rekomendacja]</li> <li><u>Stosowanie osoczopochodnego C1-INH jest skuteczne w długoterminowym postępowaniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu I lub II [wysoki, silna]</u></li> <li>Lanadelumab jest skuteczny w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu I lub II [wysoki, silna]</li> <li>W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu I lub II powinny być stosowane <u>C1-INH s.c.</u> lub lanadelumab [konsensus, silna]</li> <li>W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu I lub II nie powinny być stosowane atenuowane androgeny ani antyfibrynolityki [konsensus, silna]</li> </ul>



Organizacja, rok	Zasięg	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atenuowane androgeny mogą być skuteczne w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u wybranych pacjentów z HAE typu I lub II [umiarkowany, silna]</li> <li>• Dla każdego pacjenta powinien zostać opracowany plan postępowania, uwzględniający dostęp do skutecznej terapii ataków, także w przypadku stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego [konsensus, silna]</li> <li>• <u>W potrzebie krótkoterminowej profilaktyki, w rutynowym leczeniu zapobiegawczym (jeżeli jest ono wskazane) oraz w przypadku leczenia silnych napadów HAE u ciężarnych kobiet z HAE, leczeniem z wyboru jest osoczopochodny C1-INH [konsensus, silna].</u></li> <li>• Atenuowane androgeny nie powinny być stosowane w ciąży i podczas karmienia piersią [konsensus, silna]</li> <li>• <u>W rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci z HAE (jeżeli jest ono wskazane) leczeniem z wyboru jest osoczopochodny C1-INH [konsensus, silna]</u></li> <li>• Atenuowane androgeny nie powinny być stosowane w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci [umiarkowany, silna]</li> <li>• Decyzja o rozpoczęciu lub przerwaniu rutynowego leczenia zapobiegawczego zależy od licznych czynników i powinna być podejmowana przez pacjenta i specjalistę w leczeniu HAE [konsensus, silna]</li> <li>• Profilaktyka długoterminowa HAE w oparciu o leki wspierane dowodami klinicznymi o wysokiej jakości: pdC1-INH (Cinryze, Haegarda), lanadelumab (Takhzyro)</li> </ul>
GASMS (AWMF) 2019 [36]	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każdy pacjent z rozpoznaniem HAE z potwierdzonym niedoborem C1-INH powinien początkowo otrzymywać leczenie „na żądanie” w przypadku wystąpienia ataku.</li> <li>• Jeśli niniejsze postępowanie nie jest skuteczne i nie pozwala osiągnąć adekwatnej kontroli objawów zaleca się wdrożenie długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, szczególnie u chorych, u których stwierdza się występowanie &gt; 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających &gt; 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”.</li> <li>• Preparaty zalecane w leczeniu zapobiegawczym: C1-INH, androgeny, kwas traneksamowy, progestagen.</li> <li>• Nowoczesne leczenie w profilaktyce długoterminowej: podskórne lub doustne leczenie inhibitorami kalikreiny, <u>leczenie preparatem Berinert 2000/3000/Haegarda w podaniu podskórnym.</u></li> <li>• <u>Pacjentki ciężarne i matki karmiące powinny być leczone preparatem Berinert.</u></li> </ul>
Konsensus WAO/EAACI 2018 [32]	Świat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prewencja powinna być rozważona u każdego pacjenta z ciężkimi objawami obrzęku naczynioruchowego [poziom dowodów: D, siła rekomendacji i zakres zgodności: wysoka, 90%]</li> <li>• <u>Zaleca się leczenie C1-INH jako leczenie z wyboru w profilaktyce długoterminowej napadów HAE [A, 50-75%]</u></li> <li>• Leczenie androgenami może być stosowane jako profilaktyka długoterminowa drugiego rzutu [C, słaba, 50-75%]</li> <li>• Leczenie zapobiegawcze powinno mieć charakter zindywidualizowany [D, słaba, 100%]</li> <li>• <u>Ataki HAE u kobiet ciężarnych i karmiących powinny być leczone koncentratami C1-INH [D, silna, 100%]</u></li> <li>• <u>Możliwość podskórnego stosowania niektórych preparatów C1-INH zwiększa szanse na prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarskich</u></li> <li>• Androgeny (np. danazol) mają szereg przeciwwskazań i wchodzą w interakcję z wieloma lekami; ich stosowanie jest związane z występowaniem wielu działań niepożądanych</li> <li>• Leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) nie jest zalecany w profilaktyce; z wyjątkiem sytuacji braku dostępu do C1-INH/przeciwwskazań do terapii androgenami</li> <li>• <u>pdC1-INH w podaniu podskórnym w profilaktyce długoterminowej zapewnia wysoką ochronę przed atakami HAE</u></li> </ul>
FNCA 2015 [39]	Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka długoterminowa powinna być oferowana pacjentom, u których zaobserwowano &gt; 5 ataków HAE w ciągu roku.</li> <li>• Dobór preparatów powinien być ustalany razem z pacjentem po uwzględnieniu czynników indywidualnych.</li> <li>• Leki zalecane: kwas traneksamowy, progesteron, danazol i C1-INH.</li> <li>• <u>U kobiet ciężarnych, lekiem z wyboru jest Berinert lub Cinryze. W przypadku częstych ataków można stosować kwas traneksamowy.</u></li> </ul>



Organizacja, rok	Zasięg	Zalecenia
<b>CREAK 2021 [13]</b>	Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Długoterminowe leczenie profilaktyczne obejmuje danazol, progesteron, kwas traneksamowy, lanadelumab SC oraz dożylnie inhibitor C1.</li> </ul>
<b>United Kingdom Consensus 2014 [40]</b>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zalecane jest u chorych, u których stwierdza się występowanie <math>\geq 2</math> ataków/tydzień.</li> <li>W wytycznych wymieniono: leczenie antyfibrynolityczne – niska skuteczność, u niektórych pacjentów może być korzystne; androgeny – skuteczne u większości chorych; C1-INH – zalecane, gdy leczenie ostrych ataków nie jest wystarczające.</li> <li>Podczas ataków HAE u kobiet ciężarnych i karmiących, lekiem z wyboru jest osoczopochodny C1-INH.</li> </ul>
<b>HAIWG 2014 [41]</b>	Świat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających epizodów obrzęku powinna zostać wdrożona u chorych, u których zastosowanie standardowego leczenia ostrych ataków nie zmniejsza obciążenia chorobą i nie poprawia jakości życia chorych.</li> <li>W prewencji rekomenduje się stosowanie leczenia antyfibrynolitycznego, androgenów lub pdC1-INH.</li> <li>Preparaty antyfibrynolityczne są obecnie rzadko stosowane ze względu na większą skuteczność pozostałych dwóch terapii.</li> <li>Nie podano szczegółowej kolejności i preferencji wyboru poszczególnych technologii w ramach rutynowego zapobiegania nawracających ataków HAE – podkreśla się znaczenie indywidualnego podejścia terapeutycznego w leczeniu pacjentów z powyższym rozpoznaniem.</li> <li>Preparaty do stosowania w profilaktyce długoterminowej: danazol, stanozolol, kwas traneksamowy, C1-INH Cinryze.</li> </ul>
<b>JACR 2012 [42]</b>	Japonia	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku pacjentów z rozpoznaniem HAE oraz przebyłym obrzękiem krtani w wywiadzie, objawami występującymi <math>\geq 1</math> raz w miesiącu i/lub objawami trwającymi przez <math>&gt; 5</math> dni w miesiącu można stosować: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kwas traneksamowy,</li> <li>- danazol.</li> </ul> </li> </ul>

Rekomendacje dotyczące długoterminowej profilaktyki napadów HAE są w dużej mierze spójne. Wg najaktualniejszych wytycznych, leczenie pierwszego wyboru stanowi zastosowanie osoczopochodnego C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) [4] lub dożylnym (Cinryze) [4, 33, 38], alternatywnie podanie przeciwciała monoklonalnego lanadelumabu (Takhzyro) [4, 33, 38, 35]. Leczenie drugiej linii mogą stanowić androgeny (danazol, stanozolol) – ich zastosowanie ogranicza jednak występowanie licznych działań niepożądanych [4, 32, 34, 35]. Kwas traneksamowy jest rekomendowany jedynie w przypadku braku dostępu do innych opcji terapeutycznych [4, 32, 34, 35].

U kobiet w ciąży i podczas laktacji, lekiem z wyboru jest osoczopochodny C1-INH [32, 34-36, 38-40]

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych, w Polsce zarejestrowane są następujące preparaty:

- inhibitory C1-esterazy: Berinert 500/1500, Berinert 2000/3000, Cinryze;
- lanadelumab: Takhzyro;
- danazol: Danazol Jelfa, Danazol Polfarmex;

- kwas traneksamowy: Exacyl, Tranexamic acid Accord, Tranexamic acid Baxter, Tranexamic Acid Tillomed [29].

Wskazanie rejestracyjne obejmujące profilaktykę długoterminową napadów HAE posiada:

- Berinert 2000/3000 (wnioskowana technologia) [1],
- Cinryze [30], choć aktualnie nie jest w obrocie i jest niedostępny dla pacjentów,
- Takhzyro [50].

## 5.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [44]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. [75] w leczeniu HAE refundowane są następujące technologie:

- inhibitor C1-esterazy (Berinert 500/1500) we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród);
- ikatybant (Firazyr) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 r.ż. i chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1;
- lanadelumab (Takhzyro) w ramach programu lekowego B.122 *Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)*, wskazanie: terapia pacjentów w ramach profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typu I lub II) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (choroba ultraszadka). Dawkowanie: dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie; pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie; w razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie.



Do niedawna jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu HAE stanowił konestat alfa (Ruconest). Lek był refundowany we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną i został wycofany z refundacji zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. [19].

Mając na uwadze powyższe, jedynym lekiem finansowanym w analizowanym wskazaniu, który może stanowić technologię alternatywną dla leku Berinert 2000/3000 jest lanadelumab (Takhzyro).

Szczegóły dotyczące finansowania technologii opcjonalnych zamieszczono w Załączniku 9.1.

### **5.3. Aktualna praktyka**

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce ustalono w oparciu o polskie wytyczne [4] oraz zidentyfikowane opinie ekspertów powołanych przez AOTMiT w 2020 roku w celu konsultacji w ramach Analizy Weryfikacyjnej *Wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”* [10].

Polskie wytyczne PTD/PTA z 2020 roku [4] jako leki pierwszego wyboru w profilaktyce długoterminowej napadów obrzęku zalecają:

- osoczopochodny C1-INH podawany podskórnym co 3–4 dni;
- lanadelumab podawany podskórnym co 2 tygodnie.

Jako alternatywę wskazują pochodne androgenowe (danazol, stanozolol) oraz leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy), jednakże ich stosowanie jest obarczone ryzykiem występowania wielu działań niepożądanych i powinno być stosowane w dalszej kolejności [4].

Eksperti kliniczni jako technologie medyczne stosowane w HAE wskazują Berinert, Firazyry, Ruconest (napady HAE) oraz lanadelumab, danazol lub kwas traneksamowy (profilaktyka długoterminowa) (Tabela 15) [10].

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych w HAE według opinii ekspertów klinicznych powołanych przez AOTMiT [10]

Kraj	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert (w napadach HAE)</li> <li>• Firazyr (w napadach HAE)</li> <li>• Ruconest (w napadach HAE)</li> <li>• Berinert (profilaktyka przedzabiegowa)</li> <li>• Lanadelumab (profilaktyka długoterminowa)</li> </ul>	Doustnie Danazol lub Exacyl
<b>Technologia najtańsza</b>	Nie wskazano	Oba leki stosunkowo tanie
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	Nie wskazano	Danazol skuteczniejszy

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2019 roku, w populacji 90 polskich pacjentów z HAE związanym z niedoborem C1-INH, oszacowano, że w poprzedzających 6 miesiącach, profilaktykę długoterminową napadów za pomocą danazolu/kwasu traneksamowego stosowało 9,3% [60].

#### 5.4. Podsumowanie

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [43, 44], oraz Wytyczne oceny technologii medycznych [45]. Zgodnie z wytycznymi HTA, analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna polegają na porównaniu efektywności klinicznej i ekonomicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć także kwestie takie jak skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Przy wyborze komparatora rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu.



Rozważano następujące technologie medyczne:

- osoczo pochodne inhibitory C1-esterazy;
- lanadelumab;
- androgeny (danazol, stanozolol);
- leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy).

Zapobieganie nawracającym atakom HAE polega na stałym i regularnym podawaniu leków. Wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie z wyboru w analizowanym wskazaniu zalecają stosowanie osoczo pochodnego C1-INH (Berinert 2000/3000, Cinryze) lub lanadelumabu (Takhzyro). Jako leki drugiego wyboru wskazuje się androgeny (danazol, stanozolol), natomiast leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) jest rekomendowane, gdy inne schematy leczenia profilaktycznego są niedostępne.

W opinii ekspertów klinicznych, w długoterminowej profilaktyce napadów HAE w Polsce stosowane są: lanadelumab, danazol oraz kwas traneksamowy.

W Polsce obecnie zarejestrowane są następujące preparaty będące osoczo pochodnym inhibitorem C1-esterazy: Berinert 500/1500; Berinert 2000/3000 (wnioskowana interwencja) i Cinryze [29] (aktualnie poza obrotem).

Jednym finansowanym ze środków publicznych C1-INH jest lek Berinert 500/1500. Jego wskazanie refundacyjne i rejestracyjne nie obejmuje profilaktyki długoterminowej – jest wskazany i refundowany w leczeniu doraźnym stanów ostrych oraz profilaktyce przedzabiegowej [28]. Stosowanie leku Berinert 500/1500 w profilaktyce długoterminowej HAE nie zostało wskazane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce, nie jest również uwzględnione w najaktualniejszych polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej.

Produkt leczniczy Cinryze nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w Polsce. Jego wskazanie rejestracyjne, oprócz leczenia stanów ostrych, obejmuje profilaktykę długoterminową ciężkich i nawracających napadów HAE w wąskiej populacji pacjentów – pacjentów, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego [30]. Stosowanie leku Cinryze w profilaktyce długoterminowej HAE nie zostało wskazane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Ponadto lek jest obecnie niedostępny dla pacjentów w Polsce.

Jako alternatywę dla C1-INH w zapobieganiu napadom HAE wskazuje się przeciwciałem monoklonalnym lanadelumab, zarejestrowane w Polsce pod nazwą Takhzyro. Jego wskazanie rejestracyjne obejmuje rutynową profilaktykę nawracających napadów HAE u pacjentów



w wieku 12 lat i starszych [50]. Produkt leczniczy Takhzyro był przedmiotem oceny AOTMiT w 2020 roku w ramach wniosku o jego objęcie refundacją w programie lekowym *Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)*. Objęcie refundacją leku uznano za niezasadne, argumentując decyzję ograniczonym przełożeniem wyników badania klinicznego dla leku Takhzyro na rzeczywistą sytuację kliniczną oraz znaczącym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej [51, 52]. Zasadność finansowania Takhzyro w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych została również zaopiniowana negatywnie [53, 54]. Mimo negatywnej opinii AOTMiT, produkt leczniczy Takhzyro znalazł się na liście leków o wysokiej wartości klinicznej (TLK) [61] oraz liście leków refundowanych i jest od 1 września 2021 roku refundowany w ramach programu lekowego. Lanadelumab spełnia zatem formalne kryteria wyboru komparatora, jednakże można uznać, że z uwagi na krótką obecność na liście refundacyjnej, nie jest on jeszcze w powszechnym użyciu.

Spośród androgenów oraz leków antyfibrynolitycznych, na terenie Polski do obrotu dopuszczone są preparaty zawierające danazol (Danazol Jelfa, Danazol Polfarmex) oraz kwas traneksamowy (Exacyl, Tranexamic acid Accord, Tranexamic acid Baxter, Tranexamic Acid Tillomed) [29]. Preparaty te nie są jednak refundowane w Polsce w zapobieganiu napadom HAE [28]; a wśród wskazań rejestracyjnych tych produktów leczniczych nie wymienia się profilaktyki długoterminowej napadów HAE. W polskich warunkach zatem zastosowanie androgenów lub leczenia antyfibrynolitycznego miałyby charakter postępowania *off-label*, nie objętego finansowaniem.

Stanozolol (Winstrol) nie posiada rejestracji na terenie Europy, a jego finansowanie w profilaktyce długoterminowej napadów HAE było rozważane w ramach procedury importu docelowego. Lek ten otrzymał rekomendację negatywną z uwagi na budzące wątpliwości dowody skuteczności klinicznej [48,49].

W populacji polskich pacjentów z HAE istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie skutecznego i bezpiecznego leczenia długoterminowego HAE, zapobiegającego nawracającym napadom (Tabela 16). Preparaty drugiego i trzeciego rzutu (androgeny, antyfibrynolityki), mniej skuteczne i wywołujące liczne działania niepożądane, nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów z HAE. Jediną technologią medyczną finansowaną w analizowanym wskazaniu jest leczenie lanadelumabem, który został objęty refundacją środków publicznych od 1 września 2021 roku. Z uwagi na bardzo krótki okres dostępności produktu Takhzyro w ramach programu lekowego, można założyć, że część pacjentów nadal nie ma dostępu do leczenia profilaktycznego napadów HAE, stąd za właściwy

komparator dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 można uznać również brak profilaktyki długoterminowej napadów HAE.

Podsumowując, adekwatny komparator dla wnioskowanej technologii lekowej stanowi:

- brak profilaktyki napadów HAE (placebo);
- leczenie lanadelumabem (Takhzyro).

Tabela 16. Podsumowanie wyboru komparatorów dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000

Kryterium	Inhibitory C1-esterazy		Przeciwciała monoklonalne	Androgeny		Antyfibrynolityki
	Berinert 500/1500	Cinryze	Lanadelumab	Danazol	Stanozolol	Kwas traneksamowy
Interwencja rekomendowana we wnioskowanym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej	NIE*	TAK	TAK	TAK***	TAK***	TAK***
Interwencja zarejestrowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	NIE	TAK/NIE**	TAK	NIE	NIE	NIE
Interwencja finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce	NIE	NIE	TAK <sup>^</sup>	NIE	NIE	NIE
Interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną we wnioskowanym wskazaniu (opinia ekspertów)	NIE*	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
<b>Interwencja spełnia kryteria wyboru komparatora</b>	NIE	NIE	<b>TAK</b>	NIE	NIE	NIE

\*Aktualne wytyczne w profilaktyce długoterminowej rekomendują C1-INH podawane podskórną (Berinert 2000/3000) lub dożylną (Cinryze); Berinert dożylnie 2 razy w tygodniu jest wskazany do rozważenia w profilaktyce długoterminowej jedynie w wytycznych australijskich. Eksperti kliniczni wskazują na Berinert 500/1500 jako aktualną praktykę w leczeniu doraźnym napadów HAE

\*\*Wskazanie rejestracyjne, obejmuje profilaktykę długoterminową ciężkich i nawracających napadów HAE w wąskiej populacji pacjentów – pacjentów, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

\*\*\* Rekomendowane jako leczenie drugiego/trzeciego rzutu, związane z występowaniem licznych działań niepożądanych.

<sup>^</sup> Finansowany w ramach programu lekowego od 1 września 2021 roku – na ten moment bardzo krótki okres dostępności w ramach refundacji



## 6. Wyniki zdrowotne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia [45].

Wg wytycznych *European Medicines Agency* (EMA) odnoszących się do oceny leków w małych populacjach (częste zjawisko w badaniach klinicznych chorób rzadkich), w pierwszej kolejności należy uwzględniać punkty końcowe odnoszące się do przeżycia, progresji choroby oraz punkty istotne klinicznie. Za punkty istotne klinicznie uważa się nasilenie objawów choroby, które w największym stopniu wpływają na zmniejszenie przeżycia chorych oraz ich stan zdrowia [46].

Zgodnie z opinią ekspertów powołanych przez AOTMiT [10], istotne klinicznie punkty końcowe w profilaktyce napadów HAE stanowią liczba oraz nasilenie ataków (ataki ciężkie, ataki wymagające zastosowania leczenia doraźnego) (Tabela 17).

Tabela 17. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie według opinii ekspertów klinicznych powołanych przez AOTMiT [10]

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
Istotny klinicznie punkt końcowy	Wystąpienie obrzęków o różnej lokalizacji, w tym obwodowego obrzęku skóry, obrzęku żołądkowo-jelitowy lub obrzęku górnych dróg oddechowych, w tym gardła i krtani	<ul style="list-style-type: none"><li>• Podstawowy – liczba ataków</li><li>• Dodatkowe – liczba ataków wymagających leczenia doraźnego, liczba ciężkich ataków</li></ul>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Zmniejszenie liczby ataków choroby ze szczególnym uwzględnieniem obrzęku gardła i krtani (bezpośrednie zagrożenie życia)	Uniknięcie każdego pojedynczego ataku, a szczególnie ciężkiego ataku (brzuch, gardło/krtani)

Występowanie ataków HAE ma istotny wpływ na pogorszenie się jakości życia pacjentów [21] – stąd istotny parametr, który należy poddać ocenie w badaniach skuteczności leczenia długoterminowego HAE stanowi ocena jakości życia. Jednym z kwestionariuszy generycznych, dedykowanych pacjentom z HAE jest *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) [47].

Ważny aspekt porównawczej oceny skuteczności stanowi ocena stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do poniesionego ryzyka, stąd w analizach dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 zostaną uwzględnione wyniki z profilu bezpieczeństwa interwencji.

## **7. Typ badania**

Do przeglądu systematycznego zostaną włączone badania w języku polskim i angielskim, opublikowane zarówno w formie pełnotekstowej, jak i doniesień konferencyjnych.

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [45], zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT). W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT (ze względu na rzadkość leczonego stanu klinicznego – choroba rzadka) rozważa się włączenie do analizy również badań o niższym poziomie wiarygodności tj. badań z grupą kontrolną bez randomizacji, badań obserwacyjnych.



## 8. Podsumowanie – PICOS oraz zakres analiz

### 8.1. Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania podskórnego C1-INH - produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) [REDACTED]

[REDACTED] Wprowadzenie refundacji leku Berinert 2000/3000 zwiększy dostępność skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych do stosowania w długoterminowej profilaktyce napadów HAE, a także umożliwi istotną poprawę w zakresie częstości napadów HAE oraz jakości życia pacjentów.

Zostanie przeprowadzone porównanie z refundowanym obecnie (od września 2021 roku) lanadelumabem oraz z brakiem profilaktyki długoterminowej napadów HAE (placebo). Jako komparator rozważono dodatkowo placebo ze względu na bardzo krótki okres dostępności produktu Takhzyro w ramach programu lekowego, co przekłada się na brak dostępności części pacjentów do leczenia profilaktycznego napadów HAE.

W ramach analizy klinicznej, w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania kliniczne bezpośrednio porównujące (*head to head*) Berinert 2000/3000 z placebo oraz lanadelumabem. Biorąc pod uwagę równoległy rozwój obu produktów leczniczych (podskórnego C1-INH oraz lanadelumabu) i celowany przegląd literatury wykonany w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego można wnioskować o braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania obu metod leczenia aktywnego – konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję – placebo. W związku z tym, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, do przeglądu będą również włączane badania porównujące lanadelumab z placebo.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparator, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

Kryterium	Charakterystyka
<b>Interwencja</b>	Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak profilaktyki napadów HAE (placebo)</li> <li>• Lanadelumab (Takhzyro) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie;</li> <li>• liczba i nasilenie ataków HAE,</li> <li>• stosowanie leczenia ratunkowego;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• brak występowania ataków HAE (np. liczba pacjentów bez ataku HAE, liczba dni bez ataku, czas do pierwszego ataku);</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• zdarzenia niepożądane (np. ciężkie zdarzenia niepożądane);</li> <li>• wycofanie/utrata z badania.</li> </ul>
<b>Typ badań*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją (RCT), bez randomizacji z grupą kontrolną</li> <li>• Badania obserwacyjne</li> </ul>
<b>Typ publikacji</b>	Brak ograniczeń – publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne
<b>Język</b>	Prace opublikowane w j. polskim i angielskim

\*W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT (ze względu na rzadkość leczonego stanu klinicznego (choroba rzadka) rozważa się włączenie do analizy również badań o niższym poziomie wiarygodności tj. badań z grupą kontrolną bez randomizacji, badań obserwacyjnych.

[Redacted content]



## 8.2. Zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość życia, ocena ekonomiczna produktu leczniczego Berinert 2000/3000 zostanie przeprowadzona z użyciem techniki analizy koszty-użyteczność, gdzie miarą wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość. Wynik analizy zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność.

Komparatorami w analizie ekonomicznej, podobnie jak w części klinicznej, będzie lanadelumab oraz brak profilaktyki długoterminowej napadów HAE (placebo).

Analiza koszty-użyteczność zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem stworzonego modelu ekonomicznego typu model Markowa, ze stanami zdrowia: HAE oraz zgon.

Zastosowany zostanie dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia profilaktyki długoterminowej napadów HAE ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

[REDACTED]

[REDACTED] a także biorąc pod uwagę fakt, iż większość kosztów bezpośrednich związanych z leczeniem napadów HAE jest pokrywanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, zostanie rozważona tylko perspektywa płatnika publicznego.

Dla kluczowych parametrów modelu zostanie przeprowadzona analiza wrażliwości.

## 8.3. Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków budżetu płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem następujących aktywności:

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- oszacowanie udziałów w rynku dostępnych opcji terapeutycznych zarówno aktualnych (scenariusz istniejący), jak i przyszłych (scenariusz nowy);
  - kalkulacja kosztów związanych z leczeniem rozważanej populacji;
  - obliczenie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach analizy oraz inkrementalnych wydatków.

Analiza wpływu na budżet przetestuje także niepewność związaną z rozważanymi parametrami analizy poprzez uwzględnienie wariantu minimalnego i maksymalnego (analiza scenariuszy skrajnych).

Analiza oceni także wpływ refundacji produktu leczniczego Berinert 2000/3000 na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.



## 9. Załączniki

### 9.1. Interwencje refundowane w leczeniu HAE w Polsce

Tabela 19. Szczegóły finansowania leków refundowanych w leczeniu HAE w Polsce – A. leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [28]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
<b>Conestatum alfa</b>	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – konestat alfa	3690,36 zł	3951,82 zł	3951,82 zł	Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci (od 2 roku życia), młodzieży oraz dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1		
<b>Icatibantum</b>	Ikatybant Ranbaxy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ikatybant	2052,00	2222,79	2222,79	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1;  Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	ryczałt	3,20 zł
	Icatibant Zentiva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml		2197,80	2375,88	2375,88			
	Icatibant Medical Valley, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml		2025,00	2194,44	2194,44			
	Icatibant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml		3024,00 zł	3243,39 zł	3243,39 zł			
	Firazyf, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml							
<b>Inhibitor C1-esterazy, ludzki</b>	Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	6 606,36 zł	7 051,89 zł	7 051,89 zł	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)		
	Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.		2 202,12 zł	2 369,63 zł	2 350,41 zł		22,42 zł	

**Tabela 20. Szczegóły finansowania leków refundowanych w leczeniu HAE w Polsce – B. leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego [28]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Lanadelumabum	Takhyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2021-09-01	2 lata	1228.0, Lanadelumab	65 590,56 zł	68 870,09 zł	68 870,09 zł	Bezpłatny

## 9.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych

### 9.2.1. Polska

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 wydanych dla Polski.

### 9.2.2. Inne kraje

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 wydanych dla innych krajów (Tabela 21). Jedynie we Francji preparat ma refundację w części wskazań – w leczeniu doraźnym oraz w profilaktyce krótkoterminowej (brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu do profilaktyki długoterminowej).



Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych organizacji HTA i ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000

Jednostka oceniająca (Kraj)	Źródło	Kierunek rekomendacji (data)	Komentarz
AWMSG (Walia)	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467</a>	–	Oczekiwanie na ocenę NICE
CADTH (Kanada)	<a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>	–	–
HAS (Francja)	<a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>	Refundacja w części wskazań	Refundacja w leczeniu doraźnym oraz profilaktyce krótkoterminowej. Brak refundacji we wskazaniu profilaktyki długoterminowej
IQWiG (Niemcy)	<a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a> <a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>	–	–
NCPE (Irlandia)	<a href="http://www.ncpe.ie/">http://www.ncpe.ie/</a>	–	–
NICE (Wielka Brytania)	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	–	–
PBAC (Australia)	<a href="http://www.health.gov.au/">http://www.health.gov.au/</a>	–	–
PTAC (Nowa Zelandia)	<a href="http://www.pharmac.health.nz">http://www.pharmac.health.nz</a>	–	–
SMC (Szkocja)	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/">http://www.scottishmedicines.org.uk/</a>	–	–

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium

### 9.3. Gradacja rekomendacji wytycznych – siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych

Tabela 22. Gradacja rekomendacji – CHAN

Kryteria	Definicja
<b>Siła rekomendacji</b>	
<b>Silna</b>	Wysoka jakość dowodów; niskie zużycie zasobów, wysoki stopień zgodności odnośnie preferencji i ocenie wartości danego postępowania
<b>Słaba</b>	Niska jakość dowodów; wysokie zużycie zasobów, niski stopień zgodności w preferencjach i ocenie wartości danego postępowania
<b>Poziom dowodów</b>	
<b>Wysoki</b>	Wysoka pewność co do rzeczywistego efektu interwencji
<b>Umiarkowany</b>	Umiarkowana pewność co do rzeczywistego efektu interwencji
<b>Niski</b>	Ograniczona pewność co do rzeczywistego efektu interwencji
<b>Bardzo niski</b>	Bardzo ograniczona pewność co do rzeczywistego efektu interwencji
<b>Konsensus</b>	Brak opublikowanych dowodów naukowych; mimo tego istnieje przekonanie o potrzebie wydania rekomendacji

Tabela 23. Gradacja rekomendacji – WAO/EAACI

Kryteria	Definicja
<b>Siła rekomendacji</b>	
<b>Silna</b>	Silne przekonanie o słuszności danego postępowania
<b>Słaba</b>	Słabe przekonanie o słuszności danego postępowania
<b>Poziom dowodów</b>	
<b>A</b>	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wysokiej jakości
<b>B</b>	Badanie RCT o niższej jakości (np. niska liczebność próby, pojedyncze zaślepienie)
<b>C</b>	Badanie porównawcze o ograniczonej wiarygodności (nierandomizowane, mała liczebność próby, niez zaślepienie) lub badanie retrospektywne
<b>D</b>	Opinia ekspertów

Tabela 24. Gradacja rekomendacji – US HAEA MAB

Kryteria	Definicja
<b>Siła rekomendacji</b>	
<b>Silna</b>	Silne przekonanie o słuszności danego postępowania w oparciu o istniejące dowody kliniczne lub przekonujący stosunek korzyści do ryzyka
<b>Słaba</b>	Niespełnienie warunków do wydania silnej rekomendacji
<b>Poziom dowodów</b>	
<b>Wysoki</b>	Wysokiej wiarygodności badania RCT lub obserwacyjne (duża liczebność próby, efekt obserwowany w badaniu istotny klinicznie)
<b>Umiarkowany</b>	Badania RCT i badania obserwacyjne o niższej wiarygodności
<b>Niski</b>	Dowody kliniczne nie spełniające kryteriów wysokiej/umiarkowanej wiarygodności















## 10. Bibliografia

1. Charakterystyka produktu leczniczego Berinert 2000, Berinert 3000 <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/> (dostęp 28.12.2021)
3. Nowicki R, Padjas A. Obrzęk naczynioruchowy (aktualizacja 10.08.2020) w: Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.5>. (dostęp 19.11.2021)
4. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2020;7(3):162-170.
5. Orphanet. Portal dla rzadkich chorób i chorób sierocych, [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/WrodzonyObrzekNaczynioruchowy\\_PL\\_pl\\_PRO\\_ORPHA91378.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/WrodzonyObrzekNaczynioruchowy_PL_pl_PRO_ORPHA91378.pdf) (dostęp 19.11.2021)
6. Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Manag Care*. 2013;19:S103-S110.
7. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(5):407-414.
8. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. EMA/809232/2018. 22 November 2018, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) (dostęp 19.11.2021)
9. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, Perego F, Vacchini R, Cicardi M. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients with Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1307-1313.
10. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.3.2020. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020\\_takhzyro\\_hae\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020_takhzyro_hae_bip.pdf) (dostęp 19.11.2021)
11. Olejniczak K, Bręborowicz A, Nowicki R. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Podręcznik pediatrii, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.19> (dostęp 20.11.2021)
12. Analiza Problemu Decyzyjnego TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, Kraków 2020, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/AW/takhzyro\\_apd\\_v.1.1.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AW/takhzyro_apd_v.1.1.pdf) (dostęp 19.11.2021)
13. HAS, CREAK (Centre de Référence des Angioedèmes) Synthèse à destination du médecin traitant – Angioedème Hériditaire / Novembre 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/synthese\\_mg\\_angioedeme\\_hereditaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/synthese_mg_angioedeme_hereditaire.pdf)
14. HAE Center. Najważniejsze informacje na temat wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE). <https://www.su.krakow.pl/jednostki/hae-center> (dostęp 19.11.2021)
15. Lumry WR. Hereditary Angioedema: The Economics of Treatment of an Orphan Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:22.
16. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Apr;104(4):314-20.
17. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (dostęp 19.11.2021)
18. Starewicz-Jaworska. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – jak go diagnozować i jak leczyć. <https://www.termedia.pl/mz/Dziedziczny-obrzek-naczynioruchowy-jak-go-diagnozowac-i-jak-leczyc.41980.html> (dostęp 19.11.2021)



19. Pięknie puchnę. Brak kontynuacji refundacji dla produktu leczniczego Ruconest <https://piekniepuchne.org/brak-kontynuacji-refundacji-dla-produktu-leczniczego-ruconest/> (19.11.2021)
20. Narodowy Fundusz Zdrowia. Jednorodne Grupy Pacjentów. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits> (dostęp 19.11.2021)
21. Lee EY, Hsieh J, Borici-Mazi R, Caballero T, Kanani A, Lacuesta G, McCusker C, Wasserman S, Betschel S. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Apr;126(4):394-400.e3.
22. Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression, and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Apr;112(4):371-5.
23. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016 Aug;71(8):1203-9.
24. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, Aygören-Pürsün E, Hirji I, Devercelli G. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 18;16(1):94.
25. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(1):47-53
26. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:99. Published 2014 Jul 4.
27. Puls Medycyny. Napady HAE: możliwość ich zatrzymania zmienia jakość życia <https://pulsmedycyny.pl/napady-hae-mozliwosc-ich-zatrzymania-zmienia-jakosc-zycia-chorych-komentarz-1120961> (dostęp 19.07.2021)
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
29. RPL. Rejestr Produktów Leczniczych, <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 23.12.2021)
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze® <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/> (dostęp 09.12.2021)
31. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, Jacobs J, Riedl M, Manning ME, Hebert J, Keith PK, Kivity S, Neri S, Levy DS, Baeza ML, Nathan R, Schwartz LB, Caballero T, Yang W, Crisan I, Hernandez MD, Hussain I, Tarzi M, Ritchie B, Králíčková P, Guilarte M, Rehman SM, Banerji A, Gower RG, Bensen-Kennedy D, Edelman J, Feuersenger H, Lawo JP, Machnig T, Pawaskar D, Pragst I, Zuraw BL; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
32. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018 Aug;73(8):1575-1596.
33. Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):576-591.
34. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE). (dostęp 28.12.2021) [https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCI\\_HP\\_Position\\_Paper\\_HAE\\_2022.pdf](https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCI_HP_Position_Paper_HAE_2022.pdf)
35. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Wasserman S, Yang B, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Grumach A, Katelaris C, Longhurst H, Riedl M, Zuraw B, Berger M, Boursiquot JN, Boysen H, Castaldo A, Chapdelaine H, Connors L, Fu L, Goodyear D, Haynes A, Kamra P, Kim H, Lang-Robertson K, Leith E, McCusker C, Moote B, O'Keefe A, Othman I, Poon MC, Ritchie B, St-Pierre C, Stark D, Tsai E. The



- International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Nov 25; 15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
36. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28, 16–29 (2019).
  37. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germentis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):300-313.
  38. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.
  39. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med.* 2015;44(5):526-32.
  40. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015 Jun;180(3):475-83.
  41. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May;69(5):602-16. doi: 10.1111/all.12380. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24673465.
  42. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int.* 2012 Dec;61(4):559-62.
  43. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
  44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).
  45. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, Wersja 3.0. <https://www2.aotm.gov.pl/hta/wytoczne-hta-2/> (dostęp 19.11.2021)
  46. EMA. Guideline on clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/2005, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf) (dostęp 20.12.2021)
  47. Balla Z, Ignác B, Varga L, Kóhalmi KV, Farkas H. How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug;61(1):50-59. doi: 10.1007/s12016-021-08850-9. Epub 2021 Mar 3.
  48. Rekomendacja nr 41/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stano-zolol) tabletki 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawieniu się obrzęku), [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/061/REK/RP\\_41\\_2015\\_Winstrol.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf) (dostęp 23.12.2021)
  49. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, we wskaza-niu profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/061/SRP/U\\_15\\_166\\_150507\\_stanowisko\\_66\\_Winstrol\\_31e\\_39.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/SRP/U_15_166_150507_stanowisko_66_Winstrol_31e_39.pdf) (dostęp 21.11.2021)
  50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 21.11.2021)
  51. Rekomendacja nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku



- naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/REK/rp\\_34\\_2020\\_takzyro.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takzyro.pdf) (dostęp 21.11.2021)
52. Stanowisko Rady Przejrzystości 34/2020 do zlecenia 24/2020, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/SRP/U\\_23\\_170\\_200608\\_s\\_34\\_Takzyro\\_I\\_anadelumab\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/SRP/U_23_170_200608_s_34_Takzyro_I_anadelumab_w_ref.pdf) (dostęp 21.11.2021)
53. Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových, leku Takhyro (lanadelumab) we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/128/ORP/U\\_25\\_188\\_200622\\_o\\_152\\_Takhyro\\_lanadelumab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/ORP/U_25_188_200622_o_152_Takhyro_lanadelumab_RDTL.pdf) (dostęp 21.11.2021)
54. Opinia nr 75/2020 z dnia 1 lipca 2020 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Takhyro (lanadelumab) we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/128/REK/RDTL\\_75\\_2020\\_Takhyro\\_czarna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/REK/RDTL_75_2020_Takhyro_czarna.pdf) (dostęp 23.11.2021)
55. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016 May;96(4):540-5.
56. Porębski, G., Gocki, J., Juchacz, A., Kucharczyk, A., Matuszewski, T., & Olejniczak, K. et al. (2018). Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up, and special situations. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*, 5(2), 109-120. <https://doi.org/10.5114/pja.2018.76680>
57. NICE 2019. Appraisal consultation document. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [ID1268]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/documents/129> (dostęp 28.11.2021)
58. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018 Aug;24(14 Suppl): S292-S298.
59. Zanichelli A, Farkas H, Bouillet L, Bara N, Germeis AE, Psarros F, Varga L, Andrási N, Boccon-Gibod I, Castiglioni Roffia M, Rutkowski M, Cancian M. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug;61(1):77-83.
60. Piotrowicz-Wojcik K Juchacz A, Kuziemski K, Obtulowicz K, Porebski G. O33 Clinical characteristics, and therapeutic modalities in Polish C1-INH-HAE patients. A pilot cohort study in adults' population. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2019; vol. 15, suppl. 4, s. 18-19
61. Wykaz TLK. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Wykaz\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf) (dostęp 01.12.2021)
62. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient.* 2014 Jul 12. doi: 10.1007/s40271-014-0075-y.
63. Villavicencio MF, Craig T. A focus on the use of subcutaneous C1-inhibitor for treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 May;16(5):451-455. doi: 10.1080/1744666X.2020.1750953.
64. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA.* 2017 May 9;317(18):1854-1863. doi: 10.1001/jama.2017.5150.
65. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, Feuersenger H, Pragst I, Reshef A. Long-term efficacy, and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Feb 4;16:8.
66. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, Schwartz LB, Cicardi M, Prusty S, Feuersenger H, Pragst I, Manning ME. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020 Sep 1;33(3):136-141.
67. Bernstein JA, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Jacobs I, Feuersenger H, Pragst I, Riedl MA. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Sep;125(3):334-340.
68. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, Katelaris C, Sussman G, Keith PK, Yang W, Hébert J, Hanzlikova J, Staubach-Renz P, Martinez-Saguer I, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Farkas H, Reshef A, Kivity S, Neri S, Crisan I, Caballero T, Baeza ML, Hernandez MD, Li H, Lumry W, Bernstein JA, Hussain I, Anderson J, Schwartz LB, Jacobs J, Manning M, Levy D, Riedl M, Christiansen S, Feuersenger H, Pragst I, Mycroft S, Pawaskar D, Jacobs I; COMPACT Investigators. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jul-Aug;7(6):1793-1802.e2.



69. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion*. 2014;54(6):1552-1561.
70. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, Bygum A, Caballero T, Castaldo AJ, Christiansen SC, Craig T, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris CH, Li HH, Longhurst H, Lumry WR, Magerl M, Martinez-Saguer I, Riedl MA, Zhi Y, Zuraw B. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May 25:S0091-6749(21)00821-6.
71. Dane NFZ za lata 2021, 2020, 2019, 2018, 2017, 2016, 2015: Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków); <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2557> (dostęp 20.12.2021)
72. Greve, J., Kinaciyan, T., Maurer, M. et al. Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Allergo J Int* 31, 233–242 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00223-8>
73. Hsu, F.I., Lumry, W., Riedl, M. et al. Considerations in the management of hereditary angioedema due to C1-INH deficiency in women of childbearing age. *Allergy Asthma Clin Immunol* 18, 64 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00689-9>
74. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Feb;62(1):232-239. doi: 10.1007/s12016-021-03897-8.
75. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r>



## 11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja HAE [4] .....	13
Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego [4] .....	18
.....	22
Tabela 4. Epidemiologia HAE w Europie [12,13].....	23
Tabela 5. Epidemiologia HAE w Polsce [12].....	24
Tabela 6. Dane NFZ dot. HAE w Polsce [12].....	25
Tabela 7. Obciążenie ekonomiczne związane z HAE w USA [16].....	26
Tabela 8. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 [20].....	27
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.84 [17] .....	27
Tabela 10. Charakterystyka produktu Berinert 2000/3000 [1].....	32
Tabela 11. Działania niepożądane stwierdzone produktu leczniczego Berinert 2000/3000 [1].....	36
Tabela 12. Wnioskowany sposób finansowania .....	38
.....	38
Tabela 14. Zalecenia postępowania terapeutycznego w HAE.....	41
Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych w HAE według opinii ekspertów klinicznych powołanych przez AOTMiT [10] .....	47
Tabela 16. Podsumowanie wyboru komparatorów dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 .....	50
Tabela 17. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie według opinii ekspertów klinicznych powołanych przez AOTMiT [10].....	51
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) .....	54
Tabela 19. Szczegóły finansowania leków refundowanych w leczeniu HAE w Polsce – A. leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [28] .....	57
Tabela 20. Szczegóły finansowania leków refundowanych w leczeniu HAE w Polsce – B. leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego [28].....	58
Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych organizacji HTA i ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 .....	59
Tabela 22. Gradacja rekomendacji – CHAN.....	59
Tabela 23. Gradacja rekomendacji – WAO/EAACI.....	60
Tabela 24. Gradacja rekomendacji – US HAEA MAB .....	60

[Redacted text block]



## **12. Spis rysunków**

Rysunek 1. Rola inhibitora C1 w kininogenezie, fibrynolizie i układzie dopełniacza [56] .....	14
Rysunek 2. Śmiertelność na skutek uduszenia w publikacjach dotyczących HAE [74] .....	16
Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego [3] .....	19