



Rekomendacja nr 33/2023

z dnia 31 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy w programie lekowym „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)“ w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [redacted]

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w pozostałych wskazaniach określonych w programie lekowym „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)“ w ramach nowej grupy limitowej, bezpłatnie dla pacjenta, na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z lanadelumabem (LANA). Z uwagi na dużą heterogeniczność odnalezionych badań COMPACT (ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) vs placebo (PLC)) i HELP (LANA vs PLC) odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego, a jedynie zestawiono wyniki uzyskane z tych badań. Wyniki porównania pośredniego C1-INH vs LANA natomiast przedstawiono z doniesienia konferencyjnego Fridman 2020 oraz z raportu European Medicines Agency (EMA) 2018. Dodatkowo do przeglądu wnioskodawcy włączono publikacje dotyczące skuteczności praktycznej i przeglądy systematyczne (omówiono szerzej w dalszej części rekomendacji), a także przedstawiono długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE (COMPACT-OLE).

Podsumowując, dla porównania C1-INH 60 IU vs PLC (COMPACT) zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, niższy odsetek pacjentów z ciężkimi napadami HAE, brak napadów HAE w obrębie krtani, poprawę jakości życia wg EQ-5D VAS. W grupie C1-INH 60 IU średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem PLC odnotowano u 84% pacjentów, natomiast zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$ względem PLC zaobserwowano u 90% pacjentów. W grupie C1-INH 60 IU nie wystąpiły napady HAE w obrębie krtani, podczas gdy w grupie PLC wystąpiły u 20% pacjentów. Dla porównań LANA 300 mg/2wk vs PLC oraz LANA 300 mg/4wk vs PLC (HELP) zaobserwowano statystycznie istotnie niższą średnią liczbę napadów HAE/ miesiąc, wyższą odpowiedź na leczenie (wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 50%, 70% i 90% względem okresu run-in), wyższy odsetek pacjentów bez napadów HAE. Różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów, u których wystąpiły napady w obrębie krtani nie osiągnęły istotności statystycznej (LANA 300 mg/2wk: 11%, LANA 300 mg/4wk: 3%, PLC: 20%). W publikacji Fridman 2020 wskazano na zbliżoną skuteczność C1-INH SC i LANA w zakresie względnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem PLC oraz występowania przewagi C1-INH SC nad LANA w zakresie redukcji bezwzględnej.

W analizie bezpieczeństwa, w badaniu COMPACT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH. W otwartym badaniu COMPACT-OLE u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę C1-INH 60 IU SC w ciągu 146 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 83% pacjentów, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% pacjentów, reakcje w miejscu podania zaobserwowano u 46% pacjentów. Nie odnotowano zgonów, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH, reakcji anafilaktycznych, zakażenia wirusem HIV, HBV, HCV.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa fakt, że nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, tj. LANA, a także iż przytoczone w analizie porównanie pośrednie opisane w publikacji Fridman 2020 cechuje się licznymi ograniczeniami, głównie wynikającymi z heterogeniczności badań COMPACT i HELP.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie C1-INH vs LANA lub vs leczenie doraźne jest

[REDAKTURA]

Wysoka niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z [REDAKTURA], a także z wyborem - w świetle zgromadzonych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej - jako techniki analizy ekonomicznej analizy użyteczności kosztów.

[REDAKTURA]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [REDAKTURA] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [REDAKTURA]

[REDAKTURA] Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą [REDAKTURA], a także nie ujęcia wyższych kosztów po stronie wnioskowanej terapii wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leku Berinert 2000/3000 podczas każdego podania.

Z uwagi na ograniczenia również w tym przypadku Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) jako leku pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019), a także w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią (WAO/EAACI 2021).

[REDAKTURA]

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem

+ 1 zestaw do podawania, GTIN: 05909991363017, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [REDAKTOWANE]

- Berinert 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + zestaw do podawania, GTIN: 05909991363048, proponowana CZN wynosi [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)“.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), [REDAKTOWANE] Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE, ang. hereditary angioedema) jest uwarunkowany genetycznie jednak w niektórych przypadkach jego przyczyna jest nieznana. Najczęściej w tej grupie czynnikiem etiopatogenetycznym obrzęku jest zmniejszenie stężenia lub brak aktywności inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Niedobór lub upośledzenie funkcji C1-INH prowadzi do nadmiernej syntezy kininopodobnego fragmentu C2b dopełniacza oraz bradykininy.

C1-INH stanowi ~2% wszystkich przypadków obrzęków naczynioruchowych i występuje z częstością 1/50 000–150 000. W Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – związany z osoczowym niedoborem C1-INH (80-85% chorych), a HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Chorobę najczęściej diagnozuje się pomiędzy 5. a 11. r.ż., jednak pierwszy incydent obrzęku może wystąpić dopiero u osób dorosłych. Objawy obejmują obrzęki o różnym umiejscowieniu (twarz, klatka piersiowa, kończyny, okolice narządów płciowych). Obrzęk może dotyczyć również błon śluzowych gardła, krtani oraz przewodu pokarmowego. Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%). Wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie zebranych wytycznych, technologii finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu wnioskodawca jako komparator dla osoczopochodnego C1-esterazy (C1-INH) uznał Takhzyro (lanadelumab) lub placebo (brak profilaktyki napadów HAE).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ludzki inhibitor C1-esterazy (pochodzący z ludzkiego osocza) (C1-INH) w warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Efekt leczniczy produktu Berinert w HAE polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie tj. [REDAKTOWANE]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dla:

- C1-INH (Berinert 2000/3000):
 - COMPACT – międzynarodowe (10 krajów), wieloośrodkowe (38 ośrodków) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w porównaniu do placebo (PLC) w zapobieganiu napadom HAE. Liczba pacjentów ogółem N=90 [C1-INH n=45 pacjentów (w tym C1-INH 40 IU (ang. international unit) n=23; INH-60 IU n=22)] PLC (n 45 pacjentów). Poniżej przedstawiono wyniki dla dawkowania tylko C1-INH zgodnego z ChPL Berinert 2000/3000, tj. 60 IU. Okres obserwacji: 14 tygodni (ocena skuteczności), 16 tygodni (ocena bezpieczeństwa);
 - COMPACT OLE – międzynarodowe (11 krajów), wieloośrodkowe (32 ośrodki) badanie III fazy stanowiące fazę otwartą badania randomizowanego COMPACT. Celem była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego stosowania inhibitora C1-esterazy w profilaktyce HAE. Liczba pacjentów ogółem N=126 (C1-INH 40 IU n=63; C1-INH 60 IU n=63). Okres obserwacji: 52 tygodnie;
- lanadelumabu (LANA; Takhzyro):
 - HELP – międzynarodowe (USA, Europa, Kanada, Jordania), wieloośrodkowe (41 ośrodków) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE. Liczba pacjentów ogółem N= 125 (LANA 150 mg/co 4 tygodnie (4wk) n= 28; LANA 300 mg/2wk n= 27; LANA 300 mg/4wk n= 29; PLC n= 41). Okres obserwacji: 26 tygodni.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań COMPACT i HELP zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook i w każdej z domen określił ryzyko błędu systematycznego jako niskie, natomiast w przypadku COMPACT-OLE było to umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (wysokie ryzyko w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niejasne ryzyko w dziedzinie ukrycie kodu randomizacji).

Dodatkowo do przeglądu wnioskodawcy włączono [redacted]. W dalszej części dokumentu przedstawiono jednak tylko publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu tj. [redacted]

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z LANA. W związku z tym w analizie przedstawiono zestawienie wyników badań COMPACT (C1-INH vs PLC) i HELP (LANA vs PLC), odstępując od przeprowadzenia porównania pośredniego z uwagi na dużą heterogeniczność tych badań. Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego C1-INH vs LANA pochodzące z doniesienia konferencyjnego Fridman 2020 oraz z raportu European Medicines Agency (EMA) 2018, a także przywołano raport The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018, w którym autorzy odstąpili od wykonania ilościowego porównania pośredniego.

Szczegółowy opis wszystkich badań, przeglądów i publikacji włączonych przez wnioskodawcę do analizy znajduje się w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

Skuteczność

Zestawienie wyników C1-INH vs LANA (COMPACT; HELP)

Wyniki istotne statystycznie (IS) uzyskano dla:

- średniej liczba napadów HAE/miesiąc w przypadku porównania:
 - C1-INH 60 IU vs PLC: MD = -3,51 (95%CI: -4,21;-2,81) p<0,001; (COMPACT);
 - LANA 300 mg/2wk vs PLC: MD = -1,71 (95%CI: -2,09;-1,33); p<0,001; (HELP);
 - LANA 300 mg/4wk vs PLC: MD = -1,44 (95%CI: -1,84;-1,04); p<0,001 (HELP);
- odpowiedź na leczenie (% pacjentów) - zmniejszenie liczby napadów HAE o
 - ≥50%
 - C1-INH 60 IU vs PLC: 90% (95%CI: 77; 96); (COMPACT);
 - LANA 300 mg/2wk (100%) vs PLC (32%): RB = 3,06 (95%CI: 1,96;4,76), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 2); (HELP);
 - LANA 300 mg/4wk (100%) vs PLC (32%): RB = 3,06 (95%CI: 1,96;4,76), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 2); (HELP);
 - ≥70%
 - C1-INH 60 IU vs PLC: 83% (95%CI: 68; 91) (COMPACT);
 - LANA 300 mg/2wk (89%) vs PLC (10%): RB = 9,11 (95%CI: 3,56;23,33), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 2); (HELP);
 - LANA 300 mg/4wk (76%) vs PLC (10%): RB = 7,78 (95%CI: 3,00;20,17), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 3); (HELP);
 - ≥90%
 - C1-INH 60 IU vs PLC: 58% (95%CI: 42; 72); (COMPACT);
 - LANA 300 mg/2wk (67%) vs PLC (5%): RB = 13,67 (95%CI: 3,45;54,20), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 3); (HELP);
 - LANA 300 mg/4wk (55%) vs PLC (5%): RB = 11,31 (95%CI: 2,81;45,45), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2; 4); (HELP);
- napady HAE wg stopnia nasilenia (%pacjentów):
 - łagodne tylko w:
 - C1-INH 60 IU (18%) vs PLC (2%): RB = 8,00 (95%CI: 1,04;61,37), p=0,045, NNH = 7 (95%CI: 4;28); (COMPACT);
 - LANA 300 mg/4wk (21%) vs PLC (2%): RR = 8,48 (95%CI: 1,08;66,75), p=0,042, NNH = 6 (95%CI: 3;37); (HELP);
 - umiarkowane tylko w:
 - LANA 300 mg/4wk (35%) vs PLC (61%): RR = 0,57 (95%CI: 0,32;0,99), p=0,045, NNT = 4 (95%CI: 3;28); (HELP);
 - ciężkie tylko w:

- C1-INH 60 IU (9%) vs PLC (69%): RB = 0,13 (95%CI: 0,05;0,34), p<0,001, NNT = 2 (95%CI: 2;3); (COMPACT);
- LANA 300 mg/2wk (7%) vs PLC (34%): RR = 0,22 (0,05;0,88), p=0,032, NNT = 4 (3;11); (HELP);
- pacjenci bez napadów HAE (% pacjentów):
 - C1-INH 60 IU (40%) vs PLC (7%): RB = 6,00 (95%CI: 1,90;18,96), p=0,002, NNT = 3 (95%CI: 3;6); (COMPACT);
 - LANA 300 mg/2wk (44%) vs PLC (2%): RB = 18,22 (95%CI: 2,51;132,15), p=0,004, NNT = 3 (95%CI: 2; 5); (HELP);
 - LANA 300 mg/4wk (31%) vs PLC (2%): RB = 12,72 (95%CI: 1,70;95,01), p=0,013, NNT = 4 (95%CI: 3; 10); (HELP);
- napady HAE w obrębie krtani (% pacjentów):
 - C1-INH 60 IU (0%) vs PLC (20%): RR = 0,05 (95%CI: 0,00;0,88), p=0,040, NNT 5 (95%CI: 4;13); (COMPACT);
- jakości życia wg EQ-5D VAS:
 - C1-INH 60 IU (86,1%) vs PLC (78,1%): MD = 9,96 (95%CI: 1,99;17,94), p<0,05; (COMPACT).

Nie odnotowano wyników IS w przypadku napadów HAE w stopniu nasilenia: umiarkowanym w badaniu COMPACT i HELP dla dawki LANA 300 mg/2wk, łagodnym HELP dawka LANA 300 mg/2wk i ciężkim HELP dawka LANA 300 mg/4wk, a także dla średniego czas trwania napadu HAE w obu badaniach; oraz dla napadów HAE w obrębie krtani w badaniu HELP. Ponadto w badaniu HELP dla punktu końcowego jakość życia nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic.

Porównanie pośrednie C1-INH vs LANA

- Fridman 2020 - wyniki wskazywały na zbliżoną skuteczność C1-INH SC i LANA w zakresie względnego zmniejszenia częstości napadów HAE vs PLC oraz występowania przewagi C1-INH SC nad LANA w zakresie redukcji bezwzględnej. Autorzy publikacji zwracają uwagę na ograniczenia przeprowadzonego porównania, wynikającego z dużej heterogeniczności badań COMPACT i HELP.
- EMA 2018 - (model efektów stałych) nie wykazały IS różnic dla porównania LANA 300 mg/2wk vs C1-INH 60 IU SC oraz dla porównania LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk w zakresie punktu końcowego czas do pierwszego napadu HAE po dniu 0. Stosowanie C1-INH, a także stosowanie LANA w porównaniu do PLC statystycznie istotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia napadu HAE.

Wyniki długoterminowe dla C1-INH (COMPACT-OLE)

W grupie leczonej C1-INH 60 IU średnia znormalizowana czasowo liczba napadów wynosiła 0,5 (SD: 0,9) oraz 5,4 (SD: 10,3) odpowiednio w perspektywie miesięcznej i rocznej. W analizie post-hoc w pierwszych 6 miesiącach leczenia (N=63) wolnych od napadów HAE pozostawało 54% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. Ogółem, wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji pozostawało 44% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU.

Bezpieczeństwo

Zestawienie wyników C1-INH vs LANA (COMPACT; HELP)

W badaniu COMPACT dla porównania C1-INH 60 IU vs PLC nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości.

W HELP tylko dla porównania LANA 300 mg/2wk vs PLC zaobserwowano IS wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem [LANA 300 mg/2wk 96% vs PLC 76%; 1,27 (95%CI: 1,05;1,54) $p=0,012$ NNH=5 (3;18)], zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [LANA 300 mg/2wk 70% vs PLC 34%; 2,06 (95%CI: 1,26;3,37), $p=0,004$, NNH=3 (2;8)]. Nie zaobserwowano IS różnic w przypadku obu porównań w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: reakcje miejscowe, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości.

W obu badaniach w żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących substancję czynną [czyli odpowiednio anty-C1-INH (COMPACT), anty-LANA (HELP)].

Wyniki długoterminowe dla C1-INH (COMPACT-OLE)

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

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

Zanichelli 2022 - opis serii przypadków (N=5) okres obserwacji wynosił od 2,6 do 47,97 miesiąca. Zdaniem autorów publikacji podskórny C1-INH jest alternatywną opcją profilaktyki długoterminowej HAE dla pacjentów, u których inne opcje okazały się mało skuteczne oraz dla pacjentów z utrudnionym dostępem do żył.

Przeglądy systematyczne

- Rosie-Schumacher 2021 – w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury w zakresie leczenia oraz obrazu /klinicznego HAE wskazano dostępne opcje terapeutyczne w profilaktyce długoterminowej: dożylny C1-INH (Cinryze), podskórny C1-INH (Berinert 2000/3000), lanadelumab (Takhzyro), beroltrasat (Orladeyo), androgeny, kwas traneksamowy. Badania kliniczne dla podskórnego C1-INH wskazują na istotną redukcję liczby ataków, redukcję konieczności stosowania leczenia doraźnego względem PLC oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Podskórna forma podania C1-INH wiąże się z uzyskiwaniem lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do podania dożylnego;
- Burnham 2020 – oceniano ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u pacjentów leczonych C1-INH. Ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z C1-INH zostało ocenione jako niskie, szczególnie u pacjentów bez czynników ryzyka. Istotne czynniki ryzyka

wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych zostały uwzględnione w ulotce produktów leczniczych C1-INH;

- Nicola 2019 – wskazano, jako opcje terapeutyczne w profilaktyce długoterminowej Berinert 2000/3000, Cinryze i Takhzyro.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Berinert działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie nosogardzieli;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berinert na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA).

- URPL - zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych dotyczące leku Berinert dla populacji pediatrycznej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, rumień i zasinienie). Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne nasilenie i ustępowało w ciągu 24 godzin od ich wystąpienia. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało ocenione jako poważne i w żadnym przypadku nie doprowadziło do przerwania badania, wszystkie zostały ocenione jako niezwiązane z leczeniem;
- FDA odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Haegarda. Opisane działania niepożądane obejmowały: miejsce wstrzyknięcia, reakcje alergiczne, nadwrażliwość, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zawroty głowy wystąpiły u 4% pacjentów leczonych preparatem Haegarda;
- EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berinert.

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, tj. LANA. Porównanie pośrednie przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Fridman 2020 cechuje się licznymi ograniczeniami, głównie wynikającymi z heterogeniczności badań COMPACT i HELP.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii ludzkim inhibitorem C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert 2000, Berinert 3000) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych () z niedoborem inhibitora C1-esterazy, w programie lekowym została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA). Dla porównania z lanadelumabem przeprowadzono także analizę konsekwencji kosztów (ang. cost-consequence analysis, CCA)

W analizie przyjęto:

- komparatory: lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro) oraz z leczeniem doraźnym (tj. brak profilaktyki długoterminowej);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) jest zbliżona (wg wnioskodawcy koszty ponoszone przez pacjentów są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego);
- horyzont czasowy: dożywotni ();
- uwzględnione koszty: leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce ataków HAE, obsługi PL, leczenia doraźnego ataków HAE (uwzględniono leki: Ruconest, Icatibant Accord, Icatibant Medical Valley, Icatibant Zentiva, Ikatybant Ranbaxy, Firazyr, Berinert 500 oraz Berinert 1500), opieki medycznej w leczeniu doraźnym ataków HAE;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie C1-INH vs LANA lub leczenia doraźnego jest (). Dla porównania:

- C1-INH vs LANA w wariacie:

- z RSS oszacowany ()

- bez RSS oszacowany ()

- C1-INH vs leczenie doraźne:

- z RSS oszacowany ()

- bez RSS oszacowany ()

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- (). Dla porównania:
 - C1-INH vs LANA w wariacie:
 - z RSS oszacowany ()

- bez RSS oszacowany [REDACTED]
- C1-INH vs leczenie dorażne:
 - z RSS oszacowany [REDACTED]
 - bez RSS oszacowany [REDACTED]
- jednokierunkową analizę wrażliwości. Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miały zmiany:
 - dla porównania z LANA:
[REDACTED]
 - dla porównania z leczeniem dorażnym:
[REDACTED]
- probabilistyczną analizę wrażliwości (1 000 symulacji), zgodnie z którą dla porównania C1-INH vs LANA w wariacie [REDACTED] Dla porównania z leczeniem dorażnym [REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest [REDACTED]. Ponadto [REDACTED] ponieważ w świetle zgromadzonych dowodów [REDACTED]. Dodatkowo w związku z przyjętym założeniem, iż 100% pacjentów będzie przyjmowało leki w domu, w modelu nie wzięto pod uwagę zużycia niepełnych opakowań wnioskowanego leku podczas każdego podania, co zwiększyłoby koszty po stronie wnioskowanej technologii.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W perspektywie płatnika publicznego oszacowane ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt lanadelumabu

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy; C1-INH) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu atakom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych () z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) są zbliżone;
- horyzont czasowy: 3-letni;
- uwzględnione koszty: leków, leczenia ratunkowego związanego z występowaniem ataków HAE, monitorowania leczenia doraźnego i w ramach programu lekowego, podania/wydania leków w programie lekowym.
- liczebność populacji –

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy; C1-INH)

spowoduje [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w której przedstawił warianty minimalny (populację oszacowaną na podstawie danych NFZ z lat 2015-2020; minimalne tempo wejścia pacjentów do [REDAKTOWANE] oraz minimalne wartości udziałów produktów leczniczych Berinert SC i Takhzyro [REDAKTOWANE]) i maksymalny (populację oszacowaną wg danych epidemiologicznych; maksymalne tempo wejścia pacjentów do programu lekowego [REDAKTOWANE] oraz maksymalne wartości udziałów). Wyniki analizy wrażliwości wykazały, [REDAKTOWANE] prognozowanych wydatków NFZ dla wariantu:

- minimalnego [REDAKTOWANE]

- maksymalnego [REDAKTOWANE]

W przypadku pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości największy wpływ na wydatki płatnika publicznego miało dla wariantu:

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą braku uwzględnienia w obliczeniach analizy [REDAKTOWANE]. Ponadto wnioskodawca nie ujął wyższych kosztów po stronie wnioskowanej terapii wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leku Berinert 2000/3000 podczas każdego podania.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni, przekazali następujące uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego dotyczącej:

- [redacted];
- dawkowania leków w programie oraz badań wykonywanych w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia.

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie związane z wygaśnięciem ochrony patentowej (oszczędności wynikające z obniżenia urzędowej ceny zbytu netto wynoszą 25%) dla produktu [redacted].

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości [redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD/PTA 2020, PTA 2018)
- European Society for Immunodeficiencies/ European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID/ERN RITA 2020),
- World Allergy Organization/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI 2021),
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (German Association of Scientific Medical Societies, AWMF 2019)
- Konsensus Ekspertów Greve 2022.

W wytycznych zaleca się stosowanie osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH):

- w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią (WAO/EAACI 2021);
- jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019).

Część wytycznych wskazuje także:

- lanadelumab i berotralstat jako leki pierwszego rzutu, jednak nie rekomendują ich stosowania u kobiet w ciąży (WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020);

- androgeny jako terapię drugiego wyboru, jednak są one bezwzględnie przeciwwskazane w czasie ciąży (PTD/PTA 2020, PTA 2018, WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, AWMF 2019).

Ponadto odnośnie leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy) należy podkreślić, że obecnie nie są już zalecane w długoterminowej profilaktyce HAE.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Berinert 2000

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.11.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.421.2022.22.KKL; PLR.4500.420.2022.22.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)“, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)
2. Raport nr OT.4231.69.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)“, data ukończenia: 16 marzec 2023 r.