



Rekomendacja nr 124/2023

z dnia 22 listopada 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1–esterazy karmiących piersią.

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1–esterazy karmiących piersią pod warunkiem wyczerpania innych dostępnych sposobów postępowania klinicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki przeglądu LactMed 2023 dotyczącego stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) u pacjentek karmiących piersią, z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy. Dodatkowo przedstawiono opisy przypadków uwzględnione w ww. przeglądzie, tj. Andarawewa 2021 oraz Staubach-Renz 2021.

Odnalezione wytyczne kliniczne u kobiet karmiących z niedoborem inhibitora C1-esterazy zalecają jedynie zastosowanie osoczopochodnego C1-INH.

Zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet roczny koszt importu produktu leczniczego Berinert może wynieść od ok. 13 mln PLN do ok. 32,5 mln PLN. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem Berinertu uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie ocenianego produktu leczniczego byłoby wskazane.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że obecnie toczy się postępowanie administracyjne w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Berinert 2000/3000 w ramach programu lekowego.

Z uwagi na wysokie koszty refundacji w trybie importu docelowego, zastosowanie leczenia jest uzasadnione pod warunkiem wyczerpania innych dostępnych sposobów postępowania klinicznego oraz monitorowania ceny zbytu netto i całkowitych kosztów leczenia.

Biorąc pod uwagę koszt terapii rekomenduje się dodatkowo monitorowanie wydatków z budżetu płatnika na refundację ocenianej technologii, w tym monitorowanie ceny zbytu netto oraz całkowitych kosztów leczenia ocenianą technologią.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1–esterazy karmiących piersią, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Obrzęk naczynioruchowy (AE, ang. *angioedema*) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, spowodowany rozluźnieniem połączeń komórkowych w naczyniach przez wazoaktywne mediatory, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, samoograniczający się, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE, ang. *hereditary angioedema*) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000.

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

W ramach programu lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku leczonych było łącznie 16 pacjentów. Aktualnie w ramach programu B.122 refundowana jest jedynie terapia lanadelumabem, który zgodnie z ChPL i zapisami programu nie może być stosowany u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej u kobiet karmiących z niedoborem inhibitora C1-esterazy zalecają jedynie zastosowanie osoczo pochodnego C1-INH.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w programie lekowym B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD10: D84.1)” jest terapia lanadelumabem. Jednak zgodnie z ChPL Takhzyro (lanadelumab) i zapisami ww. programu lanadelumab nie może być stosowany u kobiet w ciąży i karmiących.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Ludzki inhibitor C1-esterazy (pochodzący z ludzkiego osocza) (C1-INH) w warunkach fizjologicznych blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r.

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

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.

Odnaleziono jeden przegląd LactMed 2023 dotyczący stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1 INH) u pacjentek karmiących piersią, z wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy. W odnalezionym przeglądzie uwzględniono wyniki opisów przypadków stosowania C1-INH (Czaller 2010, Martínez-Saguer 2010, Farkas 2012, Baccioglu 2014, Andarawewa 2021, Staubach-Renz 2021).

Dodatkowo w niniejszej analizie przedstawiono opisy przypadków uwzględnione w ww. przeglądzie LactMed 2023, tj. Andarawewa 2021 oraz Staubach-Renz 2021.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Autorzy przeglądu LactMed 2023 zakładają, pomimo braku danych dotyczących stężenia C1-INH w mleku matki, że ilość C1-INH w mleku będzie niewielka ze względu na jego dużą masę cząsteczkową. C1-INH obecny w mleku matki jest prawdopodobnie niszczone w przewodzie pokarmowym niemowlęcia i nie jest wchłaniany.

Opis przypadku Andarawewa 2021 dotyczył 38-letniej pacjentki z C1-INH-HAE o łagodnym przebiegu choroby, z zaostrzeniem w trakcie pierwszej ciąży. Pod koniec drugiego trymestru ciąży częstość ataków wynosiła dwa na tydzień, w związku z czym zastosowano leczenie profilaktyczne HAE podskórnie podawanym pdC1-INH 1500 IU dwa razy w tygodniu. Od tego momentu aż do porodu nie odnotowano ataków. Pacjentka urodziła zdrowe dziecko, po porodzie kontynuowano podawanie pdC1-INH. Pacjentka karmiła piersią. W związku z brakiem ataków 7 tygodni po porodzie pacjentka ograniczyła częstość podawania pdC1-INH 1500 IU do raz w tygodniu i stosowała taką dawkę przez 4 tygodnie. Po zaprzestaniu iniekcji na 8 dni, wystąpił u niej obrzęk stopy, w związku z czym wróciła do podawania raz na tydzień i kontynuowała przez kolejne 3 tygodnie. Po wystąpieniu obrzęku stopy, łokcia i objawów ze strony gardła, wymagających doraźnego zastosowania pdC1-INH, pacjentka wróciła do stosowania pdC1-INH 1500 IU dwa razy w tygodniu, kontynuując profilaktykę HAE do 10 mcy po urodzeniu dziecka. W tym czasie nie wystąpiły u niej obrzęki. 10 miesięcy po porodzie u pacjentki wystąpił obrzęk krtani związany ze stresem, wymagający podania dożylnego pdC1-INH w szpitalu. W ciągu kolejnych 2-3 tygodni objawy wystąpiły 3-4 krotnie i wymagały podania dożylnego pdC1-INH. Ze względu na umiejscowienie obrzęku dawkę profilaktyczną zwiększono do 60 j./kg masy ciała pdC1-INH s.c. dwa razy w tygodniu. Po zwiększeniu dawki u pacjentki nie odnotowano ataków.

Abstrakt konferencyjny Staubach-Renz 2021 dotyczył przypadku 29-letniej pacjentki z C1-INH-HAE. W 2 miesiącu ciąży pacjentka była hospitalizowana przez 3 dni z powodu wystąpienia ostrego ataku w obrębie twarzy, związanego z zapaleniem ucha. Pacjence podawano dożylnie C1-INH 1500 IU. Po hospitalizacji rozpoczęto profilaktyczne stosowanie C1-INH 1000 i.v. dwa razy w tygodniu. Ze względu na częstotliwość występowania ataków powyżej jednego w miesiącu oraz problemy

z dojazdem do szpitala, rozpoczęto stosowanie podawanego podskórnie C1-INH 3000 IU 2 razy w tygodniu. Po rozpoczęciu terapii s.c. pdC1-INH u pacjentki wystąpiły jedynie dwa łagodne ataki. Po urodzeniu zdrowego dziecka pacjentka w okresie karmienia piersią kontynuowała przyjmowanie C1-INH 3000 IU 2 razy w tygodniu. W trakcie wystąpienia pierwszej menstruacji odnotowano atak wymagającego dożylnego podania pdC1-INH IU. W dalszym okresie nie wystąpiły ataki. W trakcie stosowania s.c. C1-INH u pacjentki i u dziecka nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań wysokiej jakości. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono przegląd LactMed 2023, do którego włączono wyłącznie opisy przypadków zaliczające się do niższego poziomu wg klasyfikacji dowodów naukowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, szacunkowa cena hurtowa brutto produktu Berinert 2000 wynosi 10 152 zł. Wskazano także, że pozytywnie rozpatrzono zgody na refundację 188 fiolek produktu leczniczego Berinert 2000 dla dwóch pacjentek we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Nie wydano dotychczas zgody na refundację w ocenianym wskazaniu.

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 2023 r. poz. 826 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.

Nie dotyczy.

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.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 4 pacjentki (wg opinii KK w dziedzinie alergologii) w wariantcie podstawowym oraz 10 (wg opinii ekspertów ankietowanych w ramach AWA Berinert) w wariantcie maksymalnym.

Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL Berinert (60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu). Średnią wagę pacjentek z HAE (76,4 kg) przyjęto wg analizy amerykańskiego instytutu ICER z 2018 roku.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w zależności od przyjętego wariantu wyniosą od ok. 13 mln PLN do ok. 32,5 mln PLN.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej.

Dodatkowo dawka ocenianego leku jest dobierana indywidualnie, uwzględniając wagę pacjenta. W oszacowaniach uwzględniono średnią wagę na poziomie 76,4 kg, w związku z czym przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono siedem wytycznych praktyki klinicznej (PTD/PTA 2020, PTA 2018, ESID/ERN RITA 2020, US HAEA 2020, WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, AWMF 2019).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH) jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE, a część z nich zaleca stosowanie C1-INH w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Terapie lekami antyfibrynolitycznymi (kwas traneksamowy), androgenami, świeżo mrożonym osoczem czy osoczem pozyskanym z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent nie są obecnie zalecane w długoterminowej profilaktyce HAE. Dodatkowo anaboliczne androgeny i kwas traneksamowy przenikają do mleka matki, więc nie należy ich stosować w okresie karmienia piersią.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.09.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2023.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2023 z dnia 23 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2023 z dnia 23 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4211.22.2023 „Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią”. Data ukończenia: 19 października 2023 r.