



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Berinert 2000
we wskazaniu:

**zapobieganie napadom nawracającego
wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE)
u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy
karmiących piersią**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.22.2023

Data ukończenia: 19 października 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	obrzęk naczynioruchowy (ang. angioedema)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (ang. German Association of Scientific Medical Societies)
HAE-1	obrzęk naczynioruchowy typu 1 związany z osoczym niedoborem C1-INH (ang. hereditary angioedema type 1)
C1-INH	ludzki inhibitor C1-esterazy
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBCOG	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERN-RITA	European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases
ESG	European Society of Gynecology
ESID	European Society for Immunodeficiencies
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAE-2	obrzęk naczynioruchowy typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (ang. hereditary angioedema type 2)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
SD	odchylenie standardowe
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization
WATOG	World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology
WHO	World Health Organization
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu.....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
3. Problem zdrowotny.....	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
8. Alternatywne technologie medyczne.....	23
9. Wskazanie dowodów naukowych	24
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego.....	24
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.3. Ograniczenia badań i analizy	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
11. Kluczowe informacje i wnioski.....	29
12. Źródła	32
13. Załączniki	33
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	35

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	28.09.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2023.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

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

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowane technologie medyczne:

- Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy)
-

Do finansowania we wskazaniu:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.09.2023 r., znak PLD.45340.2023.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 28.09.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10:

D84.1 – Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH)

Definicja

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

Etiologia i patogeneza

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

Rozpoznanie choroby

Chorobę stwierdza się zwykle wcześnie, najczęściej pomiędzy 5. a 11. rokiem życia, ale niekiedy pierwszy incydent obrzęku występuje u osób dorosłych. Objawy mają postać obrzęków głębokich warstw skóry i tkanki podskórnej o różnym umiejscowieniu (twarz, klatka piersiowa, kończyny, okolice narządów płciowych). Obrzęk może dotyczyć również błon śluzowych gardła, krtani oraz przewodu pokarmowego. Nasilenie zmian jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi atakami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta. Napady obrzęku najczęściej są wyzwalane przez takie czynniki, jak zabiegi medyczne, uraz mechaniczny, wysiłek fizyczny, infekcje lub stres.

Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, co wynikać może z opieszałości w podaniu leku przez pacjenta, jak również w wyniku niedoinformowania personelu medycznego o tej chorobie. Wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia.

Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

W okresie karmienia obserwuje się wzrost liczby napadów, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia prolaktyny. Lekiem z wyboru jest pdC1-INH. Zaprzestanie karmienia łagodzi natężenie objawów. (PTA 2018).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca (...)

- HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – typu 1 związany z osoczowym niedoborem C1-INH (80-85% chorych)
- HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Aktualne postępowanie medyczne

(...) Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków,

skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego. W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3–4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie (...). Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1-INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. (...) Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci.

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

3.2. Liczebność populacji

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

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

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego produktu leczniczego Berinert 2000. Natomiast MZ wydał dotychczas trzy zgody na refundację 188 fiolek produktu leczniczego Berinert 2000 dla dwóch pacjentek we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

W opinii prof. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, szacowana liczba kobiet karmiących piersią z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II w Polsce to ok. 3-4. Wg ekspertki potencjalnie u każdej z tych kobiet mógłby zostać zastosowany wnioskowany lek.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Źródło
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II (≥ 12 lat) w Polsce	350/400	Informacje z ośrodków leczenia HAE
Liczba nowych zachorowań na HAE w ciągu roku w Polsce	10-15	Informacje z ośrodków leczenia HAE
Szacowana liczba kobiet karmiących piersią z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II	3/4	[nie podano]

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

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

² <https://www.termedia.pl/Obrzek-naczynioruchowy-Interdyscyplinarne-rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-PTD-i-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-PTA-.123.41841.1.0.html>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

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

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Berinert 2000

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

Źródło: ChPL Berinert 2000 (<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp 11.10.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W 2023 r. w Agencji oceniano produkty lecznicze Berinert 2000 i Berinert 3000 w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego stosowania w programie lekowym: [REDACTED]

[REDACTED] – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT.

Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 36/2023 z dnia 27.03.2023 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 33/2023 z dnia 31.03.2023 r.).

Ponadto oceniano także możliwości [REDACTED]

Także w 2023 r. przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Berinert 2000 w ramach importu docelowego we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy – zlecenie 10/2023 w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2023 z dnia 6.03.2023 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr. 26/2023 z dnia 20.03.2023 r.).

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

[REDACTED] – zlecenie 338/2013

w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2014 z 27 stycznia 2014 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 18/2014 z 27 stycznia 2014 r.), wskazując, iż dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach.

Szczegóły dotyczące oceny wskazanego wyżej wniosku o objęcie refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Berinert

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2023 z dnia 6.03.2023 r.³</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek. Aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży. Podsumowując, z związku z niezaspokojoną potrzebą medyczną w małej grupie chorych oraz potwierdzonej skuteczności Rada rekomenduje wydawanie zgód na finansowanie wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 26/2023 z dnia 20.03.2023 r.⁴</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono 4 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Berinert (C1-INH) stosowanego u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), uwzględniające wyniki dla populacji ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy: Levy 2020 i Craig 2019 (wyniki fazy otwartej badania randomizowanego COMPACT (COMPACT-OLE)) oraz Fox 2021 i Triggianese 2022. Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Triggianese 2022 nie zaobserwowano pomiędzy grupą pacjentek, przyjmujących w czasie ciąży C1-INH, a grupą nie przyjmującą C1-INH istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania spontanicznych poronień. W badaniu tym</p>

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/010/SRP/U_10_52_6032023_s_24_Berinert_2000_import_docelowy.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/010/REK/2023_03_20_BP_Rekomendacja_nr_26_2023_Berinert2000_BIP_REO_PTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wskazywano także, że częstość występowania powikłań położniczych ogółem była podobna w obu grupach, a cukrzyca ciążowa była opisana tylko w przypadku ciąży u pacjentek nieleczonych C1-INH. W publikacji Fox 2021 zdaniem autorów uzyskane wyniki wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo Berinertu w ocenianej grupie pacjentek. W Levy 2020 i Craig 2019 zawarto informację, że spośród 4 pacjentek przyjmujących C1-INH, które zaszły w ciążę w trakcie trwania badania COMPACT-OLE i zgodnie z protokołem zostały z niego wykluczone (do momentu wykluczenia z badania otrzymały od 15 do 85 dawek C1-INH w pierwszym trymestrze ciąży), wszystkie urodziły zdrowe dzieci bez wad rozwojowych.</p> <p>Należy podkreślić, że przedstawiona ocena skuteczności i bezpieczeństwa C1-INH obarczona jest ograniczeniami, jako podstawowe można wskazać, że dotyczy niewielkiej liczby kobiet w ciąży, a badania nie były dedykowane dla tej populacji (przedstawiono jedynie wyniki uzyskane u kobiet z HEA, które zaszły w ciążę w trakcie stosowania C1-INH).</p> <p>Przeprowadzono szacunkowe obliczenia wpływu na budżet w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym z których wynika, że koszt leczenia jednej pacjentki (waga 76,4 kg (ICER 2018); 3 fio ki leku) w ramach importu docelowego wyniesie ok. 2,6 mln PLN, a dla 10 (szacunek na podstawie stanowisk ekspertów klinicznych) to blisko 25,8 mln PLN. Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, a także masy ciała pacjentek. W przypadku pacjentek ważących poniżej 67 kg na jedno podanie będą wykorzystywane 2 fio ki leku, co obniży jej koszt leczenia o 1/3.</p> <p>Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do HAE: PTD/PTA 2020, PTA 2018, ESID/ERN RITA 2020, WAO/EAACI 2021, AWMF 2019 oraz Konsensus Ekspertów Greve 2022. Wszystkie ww. dokumenty zalecają osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH) jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE, a WAO/EAACI 2021 dodatkowo wskazuje go także jako terapię w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę zdrowotną związaną z brakiem aktywnego leczenia we wnioskowanej populacji rekomenduje jak we wstępie. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że obecnie toczy się proces refundacyjny dla produktów Berinert 2000/3000 w ramach programu lekowego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2023 z dnia 27.03.2023 r.⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fioł. proszku + 1 fioł. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017, • Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fioł. proszku + 1 fioł. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048, <p>we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka tak, aby koszt wnioskowanej technologii był podobny do obecnie refundowanego lanadelumabu.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Ludzki inhibitor C1-esterazy jest produktem leczniczym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE, ale droższą niż lanadelumab refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Prewencja napadów HAE u kobiet w ciąży i karmiących piersią, która powinna być prowadzona za pomocą wnioskowanej technologii zgodnie z rejestracją produktu leczniczego, jest niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.</p> <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Koszt wnioskowanej technologii powinien być podobny do kosztu refundowanego obecnie w tym wskazaniu, lanadelumabu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 33/2023 z dnia 31.03.2023 r.⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berinert 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fioł. proszku + 1 fioł. 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 fioł. proszku + 1 fioł. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + zestaw do podawania, GTIN: 05909991363048, <p>we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy w programie lekowym [REDACTED] w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [REDACTED]</p>

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/SRP/U_13_79_27032023_s_36_Berinert%203000_Berinert%202000_w%20ef_zacz_REOPTR.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/REK/2023_03_31_BP_RP_nr_33_2023_Berinert_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>w pozostałych wskazaniach określonych w programie lekowym [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] w ramach nowej grupy limitowej, bezpłatnie dla pacjenta, na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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 zdarzenia niepożądane ogółem, reakcje nadwrażliwości. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, obecności przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH. (...)</p> <p>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.</p> <p>(...) 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).</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27.01.2014 r.⁷</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Berinert 500 (inhibitor C1-esterazy) we wskazaniach: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtani, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci). Lek powinien być dostępny za opłatą ryczałtową, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Rada, z uwagi na wysoki koszt leku⁸, sugeruje zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/SRP/U_4_53_140127_stanowisko_24_Berinert.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Mechanizm działania produktu leczniczego Berinert 500 we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych form terapii stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym. Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewiełą liczbę pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27.01.2014 r.⁹</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert 500, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtani, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci), • przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci), <p>w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, w odrębnej grupie limitowej, z kategorią odpłatności ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym (produkt leczniczy Ruconest). Także opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe zalecają stosowanie substytucji inhibitora C1-esterazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków związanych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej konieczności zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na wysoki koszt leku.</p>

W 2020 r. we wskazaniu „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” był oceniany także inny produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab) – zlecenie 24/2020 w BIP AOTMiT¹⁰. Wydano wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 34/2020 z 8 czerwca 2020 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 34/2020 z 15 czerwca 2020 r.), wskazując na ograniczone przełożenie wyników badania klinicznego dla leku Takhzyro na rzeczywistą sytuację kliniczną oraz znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zasadność finansowania Takhzyro w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) została również zaopiniowana negatywnie – zlecenie 128/2020 w BIP AOTMiT¹¹ (opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z 22 czerwca 2020 r. i opinia Prezesa Agencji nr 75/2020 z 1 lipca 2020 r.). Ponadto Takhzyro w 2021 r. podlegał ocenie w ramach Funduszu Medycznego¹².

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/REK/RP_18_2014_Berinert.pdf

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6784-128-2020-zlc>

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0800.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	<i>Liczba i jakość napadów HAE (brak napadów zagrażających życiu, zmniejszenie liczby napadów HAE o 50%), zużycie leków ratunkowych (każda redukcja częstości zastosowania leczenia ratunkowego w przypadku ciężkich ataków zagrażających bezpośrednio życiu), brak napadów w ciąży i okresie laktacji (donoszenie ciąży, utrzymanie laktacji przez przynajmniej 6 miesięcy od dnia porodu)</i>
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	<i>Berinert iv. (jedyne leki dopuszczone u kobiet w ciąży i okresie laktacji)</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<i>W chwili obecnej nie ma profilaktyki dla kobiet w ciąży i kobiet w okresie laktacji – w leczeniu stosuje się preparat pC1inhibitora dożylny w razie napadów zagrażających życiu – jako jedyny dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży i okresie laktacji oraz do 2 roku życia u dzieci.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Udostępnienie tej formy leczenia zapewniłoby bezpieczeństwo matki jak i nowo narodzonych dzieci.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Berinert 2000 w omawianym wskazaniu?	<i>Jedynym nadużyciem może być przedłużanie leczenia po zaprzestaniu karmienia (czyli powinno się kontrolować matkę co do karmienia piersią). Innych nadużyć praktycznie żadnych nie powinno być - podanie leku podskórnym zabezpiecza matkę przed wystąpieniem obrzęków zagrażających życiu. Daje to poczucie bezpieczeństwa, znaczące zmniejszenie stresu jako mediatora nasilenia HAE przed możliwością wystąpienia groźnych obrzęków zagrażających życiu tej kobiety, jak i jej dziecka. Zgodnie z zasadami leczenia pacjentki odnotowują każdy obrzęk ciężki jak i regularnie pojawiają się na wizytach w ośrodkach referencyjnych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Ciężarne i karmiące</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Mogą być to osoby z HAE nie mające nigdy wcześniej napadów ciężkich (jest to może 1%) – choć jeśli mówimy o profilaktyce i zapewnieniu bezpieczeństwa matce w trakcie ciąży i okresie laktacji to profilaktyka ta powinna objąć wówczas wszystkie osoby w trakcie karmienia piersią z uwagi na specyfikę owej sytuacji i zabezpieczenie przed zagrożeniem życia matki i dziecka.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dostępność leku w celu zapewnienia ciągłości kuracji.</i>
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie.	<i>Jeśli w samej nazwie jest to proces zapobiegania napadom u tej grupy pacjentek bezwzględnie powinien zostać wdrożony co pokazują wielośrodkowe obserwacje kobiet stosujących ową terapię dającą ponad 95 % skuteczność. Piśmiennictwo: -Levy D. et al. Long term efficacy and safety of subcutaneous C1 inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open label extension of a phase 3 trial. Allergy Asthma Clin Immunol 2020; 16: 8. https://doi.org/10.1186/s13223-020-0409-3</i>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
	<p>-Moldovan D et al. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks during pregnancy. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2019 Nov-Dec;7(8):2938-2940.</p> <p>-Andarawewa, S, Aygören-Pürsün, E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. <i>Clin Case Rep.</i> 2021; 9: 1273– 1275. https://doi.org/10.1002/ccr3.3743</p> <p>-Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report. <i>Allergy</i> 2021;76:421. Abstract. doi: 10.1111/all.15095</p> <p>-Stobiecki M. et al. Subcutaneous C1-inhibitor prophylactic treatment during the pregnancy – the case report of a hereditary angioedema patient with abdominal attacks. <i>EAACI 2022</i></p> <p>-Nowoczesne terapie obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i atopowego zapalenia skóry. Redakcja naukowa Ewa Czarnobilska, Marcel Mazur, Warszawa : PZWL, 2022,99 s.monografia polska</p> <p>-Czarnobilska Ewa, Drzewiecka-Kotwica Urszula. Obrzęk naczynioruchowy jako problem diagnostyczny, W: Nowoczesne terapie obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i atopowego zapalenia skóry. Redakcja naukowa Ewa Czarnobilska, Marcel Mazur. Warszawa : PZWL, 2022, s. 11-22 : bibliogr. rozdział monografii polskiej</p> <p>-Maurer M et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. <i>Allergy.</i> 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214</p>
<p>Czy stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet karmiących piersią jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne? Proszę o uzasadnienie odpowiedzi.</p>	<p>Należy nadmienić, że najczęściej napadów zagrażających życiu obserwujemy u kobiet w czasie zmian hormonalnych czyli ciąży i okresie laktacji przy znaczącym wzroście estrogenów (w większości są to silne bóle brzucha mogące zagrażać życiu matki i płodu, ale również obrzęki gardła i krtani wielokrotnie utrzymując się do kilku dni. Podajemy wówczas pdC1 inhibitor dożylnie w celu przerwania ataku – nawet do kilku w tygodniu zależnie od stanu pacjentki. Działanie to jest działaniem interwencyjnym na ratunek. Należy wskazać, że nawet 1 obrzęk zagrażający życiu może zakończyć się śmiercią chorej, utratą płodu czy nie prawidłowym jego rozwojem, jak również zaburza możliwości płynnego, prawidłowego i bezpiecznego żywienia noworodków. Obecnie jedynym lekiem, który ma zapobiec napadom czyli stanowi profilaktykę zapewniając kobiecie spokojne przejście przez ciążę i okres laktacji jest możliwość zastosowanie pdC1 inhibitora do stosowania podskórnego. Wielośrodkowe obserwacje pokazały dużą skuteczność tej metody w redukcji obrzęków zagrażających życiu praktycznie o ponad 95%, a te pacjentki, które doznawały obrzęków zagrażających życiu był to obrzęki o znacznie mniejszym nasileniu.</p> <p>Stosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jako leczenia profilaktycznego jest uzasadnione klinicznie i rekomendowane przez wszystkie aktualnie wytyczne postępowania w HAE, zarówno światowe, europejskie, jak i polskie. Dostępne dane naukowe dotyczące leczenia kobiet w ciąży inhibitorem C1-esterazy opierają się z zasady na badaniach o charakterze retrospektywnym, analizie danych, opisach przypadków i ze względów bioetycznych nie miały dotychczas charakteru prospektywnego, ale pomimo ograniczeń metodologicznych wykazały bezpieczeństwo stosowania profilaktyki dla matki i płodu. Jest to zgodne z profilem samego leku, który jest składnikiem fizjologicznie występującego w osoczu ludzkim.</p> <p>Do chwili obecnej nie było zgłoszonego żadnego działania niepożądanego po pdC1 inhibitorze podawanym podskórnym jak i dożylnie.</p>

Poniżej przedstawiono również fragmenty stanowisk ekspertów klinicznych (w których odnoszą się oni do stosowania wnioskowanej technologii wśród kobiet karmiących piersią) pozyskanych przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000, AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.).

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych dla Berinert 2000/3000

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii (3.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii (13.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych (23.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?	<p><i>Lanadelumab, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji, ponadto część pacjentów stosujących lanadelumab może nie odpowiadać na leczenie lub wykazuje cechy nietolerancji lanadelumabu. Lekiem rekomendowanym w tych grupach jest osoczowy C1-INH stosowany podskórnie.</i></p> <p><i>Danazol i kwas traneksamowy, stosowane w HAE poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie wykazują znacznej skuteczności w profilaktyce napadów, ponadto Danazol wywołuje liczne zaburzenia hormonalne, metaboliczne i ze strony układu sercowo-naczyniowego, z tego powodu jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży, u karmiących i dzieci.</i></p>	<p><i>Obserwuje się wysoką skuteczność leczenia lanadelumabem w programie lekowym u pierwszych dwudziestu pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego.</i></p>	<p><i>Doskonała skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki HAE preparatem Lanadelumab (Takhzyro). Brak jakichkolwiek problemów.</i></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> - dostępność C1-inhibitora esterazy do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych po uprzednim przeszkoleniu pacjenta lub jego opiekuna nie tylko w Programie Lekowym, ale również w ramach refundacji, podobnie jak leki doraźne stosowane w napadach HAE - dostępność w Polsce leku doustnego stosowanego w profilaktyce HAE (berotralstat)¹³ - zwiększenie możliwości diagnostycznych HAE poprzez szkolenia dla pracowników SOR i pomocy doraźnej na temat objawów choroby oraz zwiększenie dostępności badań laboratoryjnych i genetycznych w kierunku HAE poprzez adekwatne finansowanie tych procedur w ośrodkach referencyjnych zajmujących się leczeniem Pacjentów z HAE. 	<p><i>Możliwość leczenia w programie lekowym kobiet w ciąży i karmiących, mając na uwadze zagrożenie życia matki i dziecka w sytuacji wystąpienia napadów.</i></p>	<p><i>Być może możliwość stosowania terapii w okresie ciąży i laktacji, chociaż moim zdaniem nie ma jednoznacznych, opartych na dużej grupie kobiet, danych odnośnie bezpieczeństwa terapii dla płodu i noworodka.</i></p>

¹³ Berotralstat jest substancją czynną występującą pod nazwą handlową Orladeyo, została zarejestrowana przez EMA (30.04.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo> oraz FDA (3.12.2020 r.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-orladeyo>, w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii (3.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii (13.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych (23.02.2023, OT.4231.69.2022 Berinert)
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Oceniana technologia medyczna polega na substytucji brakującego, fizjologicznego składnika osocza ludzkiego i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa jest obecnie jedynym lekiem dopuszczonym do profilaktyki długoterminowej HAE dla kobiet w ciąży i karmiących. Ponadto dla osób leczonych lanadelumabem, u których lek ten nie wykazał spodziewanej skuteczności lub u których wystąpiły objawy nietolerancji lanadelumabu.</p>	<p>Kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci z HAE o ciężkim przebiegu, u których leczenie lanadelumabem było nieskuteczne lub obserwowano brak skuteczności terapii.</p>	<p>Ciężarne oraz kobiety karmiące piersią, chociaż, moim zdaniem, dane odnośnie bezpieczeństwa terapii w tych grupach chorych są oparte na bardzo małej liczbie danych i powinny być poszerzone o kolejne badania. Ponadto chorzy, u których leczenie preparatem Lanadelumab (Takhzyro) jest nieskuteczne lub występują objawy niepożądane lub powikłanie terapii tym lekiem. Chociaż z dotychczasowych danych, którymi dysponuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych wynika, że dotychczas nie było takich przypadków.</p>
<p>Czy stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży/karmiących jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne? Proszę o uzasadnienie odpowiedzi wraz ze wskazaniem źródeł.</p>	<p>Stosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jako leczenia profilaktycznego jest uzasadnione klinicznie i rekomendowane przez wszystkie aktualne wytyczne postępowania w HAE, zarówno światowe, europejskie, jak i polskie. Dostępne dane naukowe dotyczące leczenia kobiet w ciąży inhibitorem C1-esterazy opierają się z zasady na badaniach o charakterze retrospektywnym, analizie danych, opisach przypadków i ze względów bioetycznych nie miały dotychczas charakteru prospektywnego, ale pomimo ograniczeń metodologicznych wykazały bezpieczeństwo stosowania profilaktyki dla matki i płodu. Jest to zgodne z profilem samego leku, który jest składnikiem fizjologicznie występującego w osoczu ludzkim.</p>	<p>Według najnowszych wytycznych (Maurer i wsp, Allergy, 2022) stosowanie inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży i karmiących jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne (100% zgodności w opinii ekspertów, kategoria dowodów -D).</p>	<p>Stosowanie preparatu Berinert - ludzki inhibitor C1 – esterazy u kobiet ciężarnych wydaje się być skuteczne i bezpieczne, chociaż, moim zdaniem, dane odnośnie bezpieczeństwa terapii w tej grupie chorych są oparte na relatywnie małych grupach</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), <https://pta.med.pl/>
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), <https://www.eaaci.org/>
- World Allergy Organization (WAO), <https://www.worldallergy.org/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 12.10.2023 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

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

Według międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021 w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D). Również polskie wytyczne PTA 2018 i amerykańskie US HAEA 2020 u kobiet w ciąży i u kobiet karmiących piersią zalecają stosowanie pdC1-INH.

Lek ten wskazywany jest także jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, US HAEA 2020, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019).

Wytyczne międzynarodowe WAO/EAACI 2021 nie rekomendują leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy, w długoterminowej profilaktyce HAE. Polskie wytyczne PTD/PTA 2020 zaznaczają, że kwas traneksamowy podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków, jednak nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości jego stosowania u kobiet karmiących piersią, podobnie jak polskie wytyczne PTA 2018. Wytyczne niemieckie AWMF 2019 jako jedno z przeciwwskazań do jego stosowania wskazują karmienie piersią. Według wytycznych ESID/ERN RITA 2020 kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Wytyczne US HAEA 200 wskazują, że anaboliczne androgeny i kwas traneksamowy przenikają do mleka matki, więc nie należy ich stosować w okresie karmienia piersią.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD/PTA 2020 (Polska)	<p><i><u>Obrzęk naczyńioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)</u></i></p> <p><i>Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH)</i></p> <p><i>Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego.</p> <p>W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczo pochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie. Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1-INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. (...)</p> <p>Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci. Kwas traneksamowy stosuje się doustnie, najczęściej w dawce 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych. Tolerancja leku jest zazwyczaj dobra. Należy unikać stosowania tego preparatu u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.</p> <p>W rekomendacjach nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania osoczo pochodnego C1-INH u kobiet karmiących piersią.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>PTA 2018 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p><u>Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczyń ruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.</u></p> <p><u>Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych</u></p> <p>Długoterminowe leczenie zapobiegające napadom:</p> <p>Długoterminowe leczenie zapobiegające polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości napadów obrzęku u chorych z HAE-C1-INH. (...)</p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest obecnie osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH). Postępowaniem drugiego wyboru jest zastosowanie androgenów. Leki antyfibrynolityczne zapobiegają obrzękom u niektórych pacjentów, jednak dane potwierdzające ich skuteczność są bardzo ograniczone. (...)</p> <p>Stosowany jako leczenie zapobiegawcze pdC1-INH podawany jest dożylnie co 3 lub 4 dni. Lek jest dopuszczony do samodzielnego podawania i zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej, nie jest jednak refundowany w Polsce. Kobiety w wieku rozrodczym planujące zajść w ciążę oraz kobiety ciężarne są grupą chorych z HAE-C1-INH, które w pierwszej kolejności powinny uzyskać dostęp do tej terapii. Wyniki ostatnich badań wykazały, że również pdC1-INH podawany podskórnie 2 razy w tygodniu jest skuteczny w zapobieganiu napadom HAE. Taka droga podania jest znacznie wygodniejsza od dożylniej, a przy tym zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka w osoczu. Dotychczas podskórny preparat pdC1-INH został dopuszczony do stosowania jedynie w USA. Incydenty zatorowo-zakrzepowe podczas leczenia pdC1-INH są rzadkie i dotyczą zwykle pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak założone wkłucia centralne. (...)</p> <p>Pochodne androgenowe, stanazolol, oksandrolon, oksymetolon oraz jedyne stosowane obecnie w Polsce danazol są skuteczne w zapobieganiu napadom HAE- -C1-INH u większości chorych. Stosowanie tych leków z jednej strony ułatwia doustna droga podania, z drugiej natomiast ograniczają liczne działania niepożądane związane z ich oddziaływaniem androgennym i anabolicznym (...) Pochodne androgenowe nie są stosowane u dzieci oraz w ciąży i podczas laktacji.</p> <p>Antyfibrynolityki (w warunkach polskich – kwas traneksamowy) są podawane, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, czyli w praktyce najczęściej u dzieci. Zwykle stosowane dawki kwasu traneksamowego wynoszą 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych i nie przekraczają 6 g dziennie. Lek podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych.</p> <p>Działania niepożądane, zwykle miernie nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość i podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. W związku z tym unika się stosowania leku u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie.</p> <p>Odrębności w postępowaniu u kobiet HAE-C1-NH – Karmienie</p> <p>W okresie karmienia obserwuje się wzrost liczby napadów, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia prolaktyny. Lekiem z wyboru jest pdC1-INH. Zaprzestanie karmienia łagodzi natężenie objawów.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>WAO/EAACI 2021 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczyń ruchowym</u></p> <p>Długoterminowa profilaktyka HAE:</p> <p>Jako terapia pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 87%, poziom dowodów naukowych: A) - lanadelumab (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: A) - berotralstat (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 81%, poziom dowodów naukowych: A) <p>Lanadelumab i berotralstat nie są rekomendowane u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestrycyjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania w tej populacji.</p> <p>Jako terapia drugiego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - androgeny (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: C); androgeny są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży. <p>Leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE.</p> <p>U kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D).</p> <p>Siła rekomendacji: silna („rekomendujemy”) - silne przekonanie o słuszności danego postępowania; słaba („sugerujemy”) - słabe przekonanie o słuszności danego postępowania;</p> <p>Poziom dowodów: A - badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wysokiej jakości; B - badanie RCT o niższej jakości (np. niska liczebność próby, pojedyncze zaślepienie); C - badanie porównawcze o ograniczonej wiarygodności (nierandomizowane, mała liczebność próby, niezaślepienie) lub badanie retrospektywne; D - opinia ekspertów</p>
<p>Konsensus Ekspertów Greve 2022 (Świat)</p>	<p><u><i>Konsensus dotyczący postępowania profilaktycznego we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym</i></u></p> <p>W wytycznych przywołano zalecenia międzynarodowe WAO/EAACI 2021.</p>
<p>ESID/ERN RITA 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w rzadkich pierwotnych niedoborach odporności, chorobach autozapalnych i autoimmunologicznych</u></p> <p>Zaburzenia układu dopełniacza:</p> <p>W czasie ciąży niedobór układu dopełniacza może zwiększać ryzyko stanu przedrzucawkowego.</p> <p>Spośród poszczególnych zaburzeń terapia zastępcza jest rutynową praktyką kliniczną jedynie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p>Inhibitory układu dopełniacza:</p> <p>W leczeniu HAE nastąpiła poprawa dzięki rozwojowi terapii zastępczej C1-INH jak również innych strategii terapeutycznych pozwalających przezwyciężyć skutki niedoboru C1-INH. Podskórna forma C1-INH (Haegarda) stosowana jest w rutynowej profilaktyce u młodzieży i pacjentów dorosłych. Lanadelumab (Takhzyro) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw kalkreininie stosowanym w profilaktyce HAE. Kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HAE znajdują się w ostatnich wytycznych WAO/EAACI.</p> <p>W wytycznych brak informacji na temat leczenia HAE u kobiet karmiących piersią.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>US HAEA 2020 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board z roku 2020 dotyczące leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)</u></p> <p>Leczenie na żądanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci muszą mieć łatwy dostęp do skutecznych leków na żądanie, które będą mogli stosować na początku ataku HAE. Jeśli to możliwe, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku napadów, należy stosować zatwierdzony przez FDA lek HAE na żądanie (ekallantyd, kатыbant, pdC1-INH lub rhC1-INH) (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka dla HAE C1-INH, niska dla HAE-nl-C1-INH). • Jeśli to możliwe leczenie na żądanie powinno być stosowane samodzielnie lub podawane przez opiekuna, z wyjątkiem leczenia ekallantydem, który musi być podawany przez pracownika służby zdrowia (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka dla HAE C1-INH, niska dla HAE-nl-C1-INH). • Wszystkie ataki HAE kwalifikują się do leczenia niezależnie od lokalizacji obrzęku i ciężkości napadu (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka dla HAE C1-INH, niska dla HAE-nl-C1-INH). <p>Leczenie w ramach profilaktyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkoterminowa profilaktyka jest wskazana, u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem napadu związanego ze znanymi czynnikami wyzwalającymi, takimi jak inwazyjne zabiegi stomatologiczne lub medyczne albo stresujące wydarzenia życiowe (siła rekomendacji: silna dla HAE-C1-INH, słaba dla HAE-nl-C1-INH, jakość dowodów: umiarkowana dla HAE C1-INH, niska dla HAE-nl-C1-INH). • Decyzja o zastosowaniu długotrwałego leczenia profilaktycznego nie może opierać się na sztywnych kryteriach, ale powinna odzwierciedlać indywidualne potrzeby pacjenta (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka dla HAE C1-INH, niska dla HAE-nl-C1-INH). • Długoterminowe profilaktyczne leczenie HAE-C1-INH powinno zawierać leki stosowane w I linii (IV C1-INH, SC C1-INH, or lanadelumab) (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka). • W początkowej, długoterminowej profilaktyce HAE-nl-C1-INH należy rozważyć podanie leku zawierającego wyłącznie progestagen lub lek antyfibrynolityczny (siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: niska). <p>Wg autorów wytycznych laktacja może wiązać się ze zwiększoną częstotliwością ataków HAE, co związane jest ze zwiększonym stężeniem prolaktyny w surowicy. Rekomenduje się pdC1-INH lub rhC1-INH na żądanie lub leczenie profilaktyczne w okresie laktacji. Anaboliczne androgeny i kwas traneksamowy przenikają do mleka matki więc nie należy ich stosować w okresie karmienia piersią. Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania akallantylu, ikatylantu lub lanadelumabu podczas laktacji.</p> <p>W czasie ciąży i karmienia piersią zalecanym leczeniem w HAE jest C1-INH stosowany w terapii na żądanie lub w ramach profilaktyki (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AWMF 2019 (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1</u></p> <p>Długoterminowa profilaktyka HAE</p> <p>C1-INH powinien być stosowany nie tylko w przypadku leczenia ostrych ataków HAE, ale także w długoterminowej profilaktyce.</p> <p>Androgeny są stosowane w profilaktyce HAE od wielu lat i cechują się wysoką skutecznością, natomiast przed podjęciem decyzji o ich zastosowaniu należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń niepożądanych i dostęp do alternatywnych metod leczenia zarejestrowanych w HAE. Ciąża i karmienie piersią to między innymi przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Kwas traneksamowy jest wyraźnie mniej skuteczny niż androgeny, natomiast ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych jest często używany u dzieci. Jednym z przeciwwskazań do stosowania kwasu traneksamowego jest ciąża.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (German Association of Scientific Medical Societies); C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ERN RITA – European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases; ESID – European Society for Immunodeficiencies; FFP – świeżo mrożone osocze; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HAE-C1-INH - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z powodu niedoboru inhibitora C1-esterazy (ang. HAE due to a deficiency of C1-INH); HAE-nl-C1-INH - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym poziomem inhibitora C1-esterazy (ang. HAE with normal C1-INH); IV – podanie dożylnie; pdC1-INH – osoczo pochodny ludzki inhibitor C1-esterazy; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; US HAEA – United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board, SC – podanie podskórne; WAO – World Allergy Organization

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1 – esterazy karmiących piersią, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.10.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Berinert, Haegarda¹⁴. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

¹⁴ Produkt leczniczy Berinert jest zarejestrowany w USA pod nazwą Haegarda (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/haegarda>)

8. Alternatywne technologie medyczne

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

zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT, w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego poza lekiem Berinert, jedyną rekomendowaną i skuteczną technologią alternatywną jest lanadelumab, stosowany w ramach programu lekowego B.122. Jednakże karmienie piersią jest jednym z kryteriów wyłączenia z leczenia lanadelumabem w ramach programu, co jest związane z zapisami ChPL. Zgodnie ChPL Takzyro, *nie wiadomo czy lanadelumab przenika do mleka ludzkiego (...) ludzkie IgG są wydzielane do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a niedługo potem ich stężenie maleje do niskich wartości, w związku z czym nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Po tym okresie lanadelumab może być stosowany w okresie karmienia piersią w razie takiej potrzeby klinicznej¹⁵.*

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują alternatywnego postępowania terapeutycznego u kobiet karmiących z HAE. Wytyczne zalecają jedynie zastosowanie osoczopochodnego C1-INH w leczeniu tej grupy pacjentek (WAO/EAACI 2021, US HAEA 2020). Natomiast odnalezione wytyczne wskazują także na to, że w praktyce klinicznej u kobiet w ciąży z HAE niekiedy stosuje się kwas traneksamowy, podkreślają jednak, że przechodzi on przez łożysko (PTA 2018). Ponadto terapia teta nie jest obecnie zalecana ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych, poza sytuacją, gdy jest to lek ostatniej szansy stosowany ze względu na brak lepszej terapii (ESID/ERN RITA 2020). Najnowsze z odnalezionych wytycznych, międzynarodowe wytyczne WAO/EAACI 2021 wskazują, że leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE.

Kwas traneksamowy nie jest refundowany we wskazanym wskazaniu, nie jest również zarejestrowany w długoterminowej profilaktyce HAE, a zgodnie z ChPL Exacyl kwas traneksamowy przenika do mleka ludzkiego i z tego względu, nie zaleca się karmienia piersią.

Według opinii Prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii: *Karmienie piersią powoduje wzrost liczby napadów HAE ze względu na zwiększone wydzielanie prolaktyny, jest jednak rekomendowane ze względu na korzyści dla noworodka i niemowlęcia, a lekiem z wyboru w przerywaniu napadów oraz w profilaktyce u karmiących pozostaje osoczopochodny C1-INH. W profilaktyce długoterminowej nie wolno w tym czasie stosować androgenów, natomiast kwas traneksamowy, pomimo przenikania do mleka, jest bezpieczny.* Ponadto Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak, Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych zaznaczył, że Berinert 2000 i Berinert 3000 jest jedynym preparatem, który może być przeznaczony do ostrożnego stosowania u ciężarnych i matek karmiących.

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

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

¹⁵ ChPL Takzyro https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takzyro-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.10.2023 r.)

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16.10.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjentki z wrodzonym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy – karmiące piersią	-
Interwencja	Ludzki inhibitor C1-esterazy	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne W przypadku nieodnalezienia powyższych: przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono jeden przegląd LactMed 2023 dotyczący stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) u pacjentek karmiących piersią, z wrodzonym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy. W przeglądzie przedstawiono skrótowo dowody naukowe (opisy przypadków i badania obserwacyjne) dotyczące zarówno C1-INH podawanego podskórnie w profilaktyce HAE, będącego przedmiotem niniejszej oceny, jak i C1-INH podawanego dożylnie w profilaktyce HAE lub w doraźnym leczeniu ataków.

W związku z tym, w oparciu o publikacje źródłowe, w niniejszym raporcie przedstawiono także bardziej szczegółowo następujące opisy przypadków spośród opisów uwzględnionych w przeglądzie, dotyczące C1-INH podawanego podskórnie w długoterminowej profilaktyce HAE: Andarawewa 2021, Staubach-Renz 2021 (abstrakt konferencyjny).

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

LactMed 2023

W przeglądzie przedstawiono skrótowo następujące wyniki odnalezionych opisów przypadków stosowania C1-INH u kobiet karmiących piersią:

- Czaller 2010 – retrospektywna analiza danych z rumuńskiego rejestru obejmująca 41 ciężarnych pacjentek z HAE. W publikacji przedstawiono opis 3 przypadków stosowania C1-INH 500 IU u pacjentek

karmiących piersią, które otrzymały łącznie 12 doraźnych podań leku w celu złagodzenia epizodów obrzęku brzucha. U pacjentek nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

- Martínez-Saguer 2010 - opis serii przypadków 22 ciężarnych kobiet z HAE, obejmujący także okres po porodzie, w którym 21 kobiet karmiło piersią średnio przez 4,8 miesiąca (od 1 do 34 miesięcy), otrzymując w razie potrzeby C1-INH 500 IU lub C1-INH 1000 IU. U pacjentek i niemowląt karmionych piersią nie wystąpiły żadne skutki uboczne.
- Farkas 2012 – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE otrzymującej C1-INH 500 IU co 2 dni w celu utrzymania ciąży. Po porodzie, podczas 6-miesięcznego okresu karmienia piersią, pacjentka otrzymywała doraźnie C1-INH 500 IU. Nie raportowano żadnych skutków ubocznych, ani nie zaobserwowano przeniesienia przez lek wirusów, nie wykryto też przeciwciał przeciwko wirusom.
- Baccioglu 2014 – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE przyjmującej profilaktyczne C1-INH 1000 IU raz na tydzień. Po porodzie, w okresie karmienia piersią, pacjentka stosowała doraźnie C1-INH 500 IU. Pacjentka oraz karmione piersią dziecko pozostawały zdrowe w tym okresie.
- Andarawewa 2021 – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE przyjmującej profilaktyczne podskórnym C1-INH 1500 IU dwa razy tygodniu i kontynuującej profilaktykę w okresie połogu. W 7 tygodniu po porodzie zmniejszono częstotliwość podawania C1-INH do jednego razu w tygodniu i kontynuowano przez 7 tygodni, a następnie zwiększono ją do dwóch razy w tygodniu (przez prawie 10 miesięcy po porodzie). W tym czasie pacjentka karmiła dziecko piersią. Nie raportowano jakichkolwiek działań niepożądanych u dziecka.
- Staubach-Renz 2021 – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE przyjmującej profilaktyczne podskórnym C1-INH 3000 IU dwa razy tygodniu i kontynuującej profilaktykę po porodzie w okresie karmienia piersią. U matki i u niemowlęcia nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych.

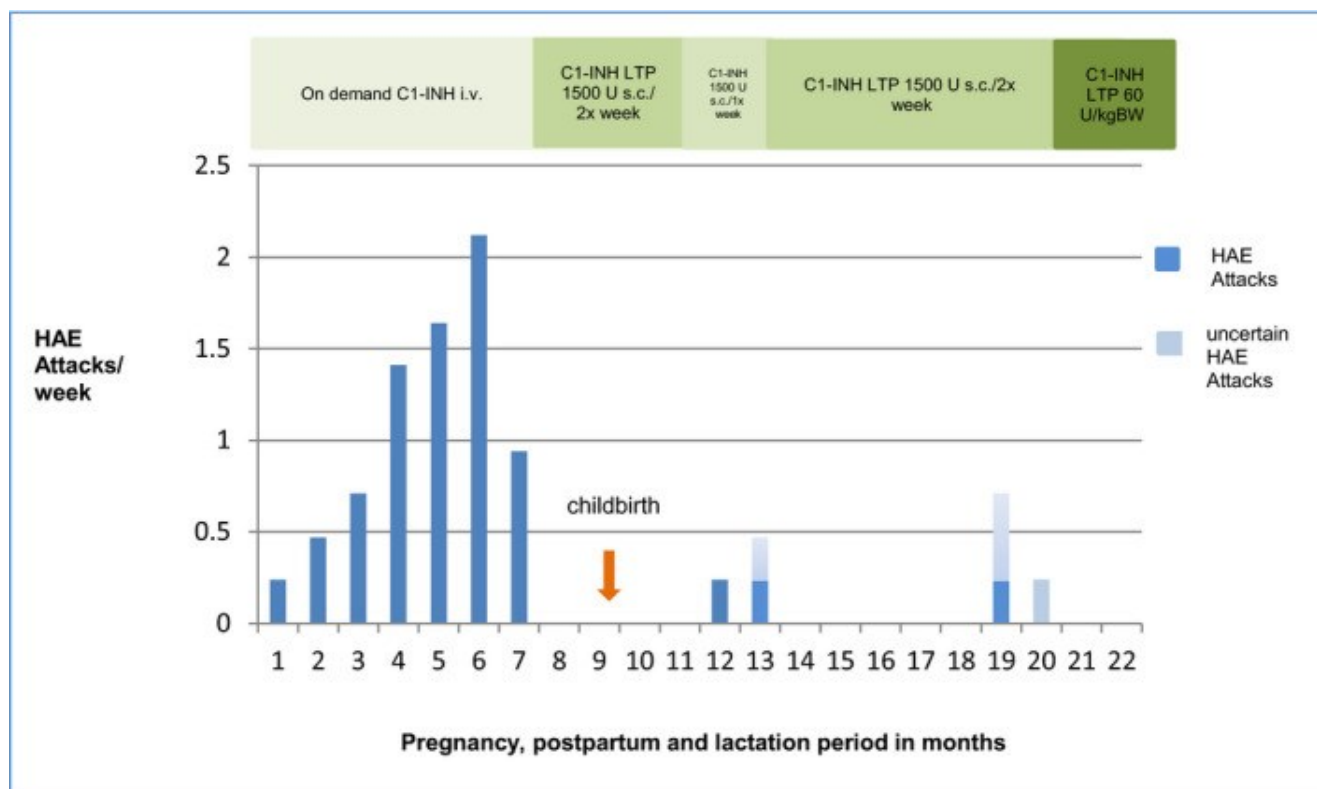
Według autorów przeglądu, mimo że brak jest danych dotyczących stężenia C1-INH w mleku matki, oczekuje się, że ze względu na dużą masę cząsteczkową, jego ilości w mleku będą niewielkie. C1-INH obecny w mleku matki jest prawdopodobnie niszczone w przewodzie pokarmowym niemowlęcia i nie jest wchłaniany, być może z wyjątkiem noworodków. Według międzynarodowych wytycznych pochodzący z ludzkiego osocza C1-INH (pdC1-INH) jest uważany za terapię z wyboru zarówno w leczeniu, jak i krótko- i długoterminowej profilaktyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u kobiet w okresie laktacji.

Andarawewa 2021

Opis przypadku pacjentki w wieku 38 lat 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 podskórnym 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 w tym czasie dziecko 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. Kiedy zaprzestała 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 m-cy 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 pacjentka pozostawała wolna od ataków.

Zdaniem autorów publikacji, powyższy opis przypadku potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pdC1-INH w trakcie ciąży i karmienia piersią.



liczba ataków HAE na tydzień = liczba ataków na miesiąc podzielona przez 4,25

Rysunek 1. Przebieg częstości ataków HAE w czasie ciąży i w okresie poporodowym pacjentki wg Andarawewa 2021

Staubach-Renz 2021 (abstrakt konferencyjny)

Opis przypadku pacjentki w wieku 29 lat 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. Pacjentkę leczono podawanym 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 > 1 raz w miesiącu i problemy z dojazdem do szpitala, rozpoczęto stosowanie podawanego podskórnie C1-INH 3000 IU 2 razy w tygodniu. Po rozpoczęciu terapii s.c. pdC1-INH pacjentka doświadczyła jedynie dwóch łagodnych ataków. Po urodzeniu zdrowego dziecka pacjentka w okresie karmienia piersią kontynuowała przyjmowanie C1-INH 3000 IU 2 razy w tygodniu. W trakcie wystąpienia pierwszej menstruacji doświadczyła ataku wymagającego dożylnego podania pdC1-INH IU. W dalszym okresie nie doświadczyła ataków. W trakcie stosowania s.c. C1-INH u pacjentki i u dziecka nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest ich niska jakość – ograniczają się do kilku opisów przypadków. Jedyne odnalezione retrospektywne badanie obserwacyjne Czaller 2010 dotyczy stosowania C1-INH w leczeniu ostrych ataków HAE, a nie w długoterminowej profilaktyce HAE.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2023.2023.1.AB z dnia 28.09.2023 r.) dla produktu leczniczego Berinert 2000 nie wydano dotychczas zgody na refundację we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią. Natomiast MZ wydał dotychczas trzy zgody na refundację 188 fiolek produktu leczniczego Berinert 2000 dla dwóch pacjentek we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii do stosowania w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet karmiących piersią¹⁶.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Berinert 2000 zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (60 j.m./kg masy ciała dwa razy w tygodniu - rozdz. 4.1 opracowania) założono, że na jedno podanie zostaną wykorzystane 3 opakowania leku Berinert 2000. Średnią wagę pacjentek z HAE (76,4 kg) przyjęto wg analizy amerykańskiego instytutu ICER z 2018 roku. Koszt jednego opakowania leku z perspektywy płatnika wynosi ok. 10 304,20 PLN. Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 6. Koszt jednego opakowania produktu Berinert 2000

	Cena netto sprzedaży do aptek	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Berinert 2000 proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	9400,00	10 152,00	10 307,40	ryczałt	3,20	10 304,20
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL z dn. 22.09.2023)	Cena netto +8% VAT	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

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

W kolejnej tabeli przedstawiono szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku wydania zgody na finansowanie leku Berinert w ramach importu docelowego. W poniższych obliczeniach przyjęto czas trwania terapii równy 12 miesięcy.

Roczny koszt stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 3,2 mln PLN. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść od 4 (opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii) do 10 osób (stanowiska ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach AWA Berinert (OT.4231.69.2022)), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 13 mln PLN do blisko 32,5 mln PLN.

¹⁶ Dla kobiet karmiących dostępne są jedynie podawane dożylnie leki Berinert 500 i Berinert 1500 – finansowane w ramach refundacji aptecznej jedynie w przypadku wystąpienia ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną lub w przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Koszt dla płatnika publicznego leczenia pojedynczego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego dla pacjentki o wadze 76,4 kg to ok. 9402 zł (przyjmując ceny opakowań leków Berinert 500/1500 wg Obwieszczenia MZ z dn. 30.08.2023). Dopłata pacjenta to ok. 26 zł. W przypadku pacjentek o wadze poniżej 67 kg koszt spada do ok. 7052 zł z perspektywy płatnika publicznego (plus 3,20 zł dopłaty pacjenta).

Tabela 7. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant obliczeń		Populacja docelowa	Koszt miesięczny dla płatnika* [PLN]	Czas trwania terapii**	Całkowity koszt dla płatnika [PLN]
1 pacjent (zlecenie MZ)		1 osoba	278 213	12 mies.	3 245 823
Szacunkowa wielkość populacji (wg ekspertów klinicznych)	wariant podstawowy	4 osoby	1 112 854		12 983 292
	wariant maksymalny (wg AWA OT.4231.69.2022)	10 osób	2 782 134		32 458 230

* przyjęto 9 podań leku w miesiącu

** przyjęto 105 podań leku w ciągu 12 mies.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- Brak danych dotyczących średniej masy ciała leczonych pacjentek karmiących piersią. Należy wziąć pod uwagę, że w przypadku pacjentek ważących poniżej 67 kg na jedno podanie będą wykorzystywane tylko dwie fiołki leku (zamiast trzech), co automatycznie obniża koszt leczenia tych pacjentek o 1/3. Dodatkowo w projekcie programu lekowego, w przypadku ocenianego obecnie w AOTMiT wniosku refundacyjnego dla leków Berinert 2000/3000, [REDACTED]
- Niepewność odnośnie do wielkości populacji pacjentek leczonych wnioskowaną terapią.
- Możliwe jest w niedługim czasie rozpoczęcie finansowania ocenianego leku w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie on spełniał warunków sprowadzania w ramach importu docelowego, tj. braku dostępności w obrocie.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 28.09.2023 r., znak PLD.45340.2023.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 28.09.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

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

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

Problem zdrowotny

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

W okresie karmienia obserwuje się wzrost liczby napadów, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia prolaktyny. Lekiem z wyboru jest pdC1-INH. Zaprzestanie karmienia łagodzi natężenie objawów.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

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

Według międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021 w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D). Również polskie wytyczne PTA 2018 i amerykańskie US HAEA 2020 u kobiet w ciąży i u kobiet karmiących piersią zalecają stosowanie pdC1-INH.

Lek ten wskazywany jest także jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, US HAEA 2020, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019).

Wytyczne międzynarodowe WAO/EAACI 2021 nie rekomendują leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy, w długoterminowej profilaktyce HAE. Polskie wytyczne PTD/PTA 2020 zaznaczają, że kwasu traneksamowy podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków, jednak nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości jego stosowania u kobiet karmiących piersią, podobnie jak polskie wytyczne PTA 2018. Wytyczne niemieckie AWMF 2019 jako jedno z przeciwwskazań do jego stosowania wskazują karmienie piersią. Według wytycznych ESID/ERN RITA 2020 kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Wytyczne US HAEA 200 wskazują, że anaboliczne androgeny i kwas traneksamowy przenikają do mleka matki, więc nie należy ich stosować w okresie karmienia piersią. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i stanowiska ekspertów klinicznych, należy uznać, że pacjentek karmiących piersią z niedoborem inhibitora C1-esterazy brak jest alternatywnej aktywnej technologii medycznej stosowanej w długoterminowej profilaktyce nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania (11.10.2023 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Berinert oraz Haegarda nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek karmiących piersią z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono jeden przegląd LactMed 2023 dotyczący stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) u pacjentek karmiących piersią, z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wynikającym z niedoboru inhibitora C1-esterazy. W przeglądzie przedstawiono skrótowo dowody naukowe (opisy przypadków i badania obserwacyjne) dotyczące zarówno C1-INH podawanego podskórnie w profilaktyce HAE, będącego przedmiotem niniejszej oceny, jak i C1-INH podawanego dożylnie w profilaktyce HAE lub w doraźnym leczeniu ataków.

Według autorów przeglądu LactMed 2023, mimo że brak jest danych dotyczących stężenia C1-INH w mleku matki, oczekuje się, że ze względu na dużą masę cząsteczkową, jego ilości w mleku będą niewielkie. C1-INH obecny w mleku matki jest prawdopodobnie niszczone w przewodzie pokarmowym niemowlęcia i nie jest wchłaniany, być może z wyjątkiem noworodków. Według międzynarodowych wytycznych pochodzący z ludzkiego osocza C1-INH (pdC1-INH) jest uważany za terapię z wyboru zarówno w leczeniu, jak i krótko- i długoterminowej profilaktyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u kobiet w okresie laktacji.

W przeglądzie przedstawiono m.in. następujące opisy przypadków:

Andarawewa 2021 – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE przyjmującej profilaktycznie podskórnie C1-INH 1500 IU dwa razy tygodniu i kontynuującej profilaktykę w okresie połogu. 7 tygodniu po porodzie zmniejszono częstotliwość podawania C1-INH do jednego razu w tygodniu i kontynuowano przez 7 tygodni, a następnie zwiększono ją do dwóch razy w tygodniu (przez prawie 10 miesięcy po porodzie). W tym czasie pacjentka karmiła dziecko piersią. Nie raportowano jakichkolwiek działań niepożądanych u dziecka.

Staubach-Renz 2021 (abstrakt konferencyjny) – opis przypadku ciężarnej pacjentki z HAE przyjmującej profilaktycznie podskórnie C1 INH 3000 IU dwa razy tygodniu i kontynuującej profilaktykę po porodzie w okresie karmienia piersią. U matki i u niemowlęcia nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2023.2023.1.AB z dnia 28.09.2023 r.) dla produktu leczniczego Berinert 2000 nie wydano dotychczas zgody na refundację we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią. Natomiast MZ wydał dotychczas trzy zgody na refundację 188 fiolek produktu leczniczego Berinert 2000 dla dwóch pacjentek we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego założono, że na jedno podanie zostaną wykorzystane 3 opakowania leku Berinert 2000. Średnią wagę pacjentek z HAE (76,4 kg) przyjęto wg analizy amerykańskiego instytutu ICER z 2018 roku. Koszt jednego opakowania leku z perspektywy płatnika wynosi ok. 10 304,20 PLN.

Roczny koszt stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 3,2 mln PLN. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść od 4 (opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii) do 10 osób (stanowiska ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach AWA OT.4231.69.2022 Berinert), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 13 mln PLN do blisko 32,5 mln PLN.

Przy ocenie kosztów należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia analizy takie jak: brak danych dotyczących średniej masy ciała leczonych pacjentek karmiących piersią (w przypadku pacjentek ważących poniżej 67 kg na jedno podanie będą wykorzystywane tylko dwie fioleki leku zamiast trzech, co automatycznie obniża koszt leczenia tych pacjentek o 1/3), niepewność odnośnie do wielkości populacji pacjentek leczonych wnioskowaną terapią oraz możliwość rozpoczęcia w niedługim czasie finansowania ocenianego leku w ramach programu lekowego.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią prof. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, w chwili obecnej nie ma profilaktyki dla kobiet w ciąży i kobiet w okresie laktacji, a w leczeniu, w razie napadów zagrażających życiu, stosuje się dożylny ludzki inhibitor C1-esterazy (jako jedyny dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży i okresie laktacji).

Wg eksperta: „Stosowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży jako leczenia profilaktycznego jest uzasadnione klinicznie i rekomendowane przez wszystkie aktualnie wytyczne postępowania w HAE, zarówno światowe, europejskie, jak i polskie. Dostępne dane naukowe dotyczące leczenia kobiet w ciąży inhibitorem C1-esterazy opierają się z zasady na badaniach o charakterze retrospektywnym, analizie danych, opisach przypadków i ze względów bioetycznych nie miały dotychczas charakteru prospektywnego, ale pomimo ograniczeń metodologicznych wykazały bezpieczeństwo stosowania profilaktyki dla matki i płodu. Jest to zgodne z profilem samego leku, który jest składnikiem fizjologicznie występującego w osoczu ludzkim. Do chwili obecnej nie było zgłoszonego żadnego działania niepożądanego po pdC1 inhibitorze podawanym podskórnie jak i dożylnie.”

12. Źródła

Przeglądy	
LactMed 2023	Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. C1 Esterase Inhibitor. [Updated 2023 Aug 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501888/
Opisy przypadków	
Andarawewa 2021	Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. Clin Case Rep. 2021 Feb 6;9(3):1273-1275. doi: 10.1002/ccr3.3743. PMID: 33768824; PMCID: PMC7981658.
Staubach-Renz 2021	Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report. Allergy 2021;76:421. doi:10.1111/all.15095
Rekomendacje kliniczne	
AWMG 2019	Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int 28, 16–29 (2019). doi: 10.1007/s40629-018-0088-5.
ESID/ERN RITA 2020	Brodzki N. et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1.
Konsensus Ekspertów Greve 2022	Greve, J., Kinacıyan, 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 .
PTA 2018	Porębski G, Gocki J, Juchacz A, et al. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up and special situations. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2018;5(2):109-120. doi:10.5114/pja.2018.76680.
PTD/PTA 2020	Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2020;7(3):162-170. doi:10.5114/pja.2020.99244.
US HAEA 2020	Busse PJ. et al., US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/
WAO/EAACI 2021	Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214.
Pozostałe publikacje	
ChPL Berinert 2000/3000	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000 oraz Berinert 3000 (aktualizacja: 12.2021 r.) https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (dostęp: 28.02.2023 r.)
Podręcznik Pediatrii MP - Olejniczak 2021	https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.19 .

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u pacjentek karmiących z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]	1 562
#2	Hereditary angioedema	3 410
#3	HAE	3 116
#4	((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)	5 097
#5	prophyla* OR prevent*	3 243 697
#6	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (prophyla* OR prevent*))	1 080
#7	C1 esterase inhibitor	2 846
#8	C1 inhibitor	9 331
#9	C1-INH	2 695
#10	pdC1-INH	39
#11	CSL830	2
#12	Berinert	2 860
#13	Haegarda	2 852
#14	(((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1-INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda)	9 459
#15	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (prophyla* OR prevent*)) AND ((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1-INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda))	693
#16	breastfeeding	68 735
#17	lactating	123 549
#18	lactation	123 549
#19	((breastfeeding) OR (lactating)) OR (lactation)	135 157
#20	(((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (prophyla* OR prevent*)) AND ((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1-INH)) OR (CSL830)) OR (Berinert)) OR (Haegarda))) AND (((breastfeeding) OR (lactating)) OR (lactation))	21

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u pacjentek karmiących z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Angioedemas, Hereditary/	24 766
2	Hereditary angioedema.af.	4 933
3	HAE.af.	25 350
4	1 or 2 or 3	46 922
5	(prophyla* or prevent*).af.	3 991 291
6	4 and 5	8 218
7	C1 esterase inhibitor.af.	2 112
8	C1 inhibitor.af.	4 220
9	C1-INH.af.	2 528

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	pdC1-INH.af.	30
11	CSL830.af.	8
12	Berinert.af.	658
13	Haegarda.af.	71
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	6 443
15	6 and 14	1 670
16	breastfeeding.af.	45 396
17	lactating.af.	26 956
18	lactation.af.	75 613
19	16 or 17 or 18	121 525
20	15 and 19	36

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Berinert 2000 u pacjentek karmiących z niedoborem inhibitora C1 (data wyszukiwania: 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	151
#2	Hereditary angioedema	459
#3	HAE	774
#4	#1 OR #2 OR #3	888
#5	prophyla* OR prevent*	309 758
#6	#4 AND #5	446
#7	C1 esterase inhibitor	173
#8	C1 inh bitor	525
#9	C1 INH	192
#10	pdC1-INH	8
#11	CSL830	9
#12	Berinert	35
#13	Haegarda	14
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	551
#15	#6 AND #14	169
#16	breastfeeding	8 085
#17	lactating	2 794
#18	lactation	3 733
#19	#16 OR #17 OR #18	12 732
#20	#15 AND #19	5

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

