



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 123/2023 z dnia 23 października 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu:
zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku
naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora
C1-esterazy karmiących piersią

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE), stanowiący około 2% wszystkich przypadków obrzęku naczynioruchowego, jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, związaną z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) prowadzącym do nadmiernej syntezy fragmentu C2b dopełniacza oraz bradykininy. Objawami choroby są występujące samoistnie lub sprowokowane np. przez uraz, zabiegi inwazyjne, zakażenie, ciężę, poród, masywne, dobrze ograniczone, asymetryczne obrzęki tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, w tym obejmujące gardło, krtani lub jelita, które mogą stanowić stan zagrożenia życia. W okresie karmienia obserwuje się wzrost liczby napadów, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia prolaktyny. Lekiem z wyboru jest ludzki inhibitor C1-esterazy. Zaprzestanie karmienia łagodzi natężenie objawów (PTA 2018).

Produkt Berinert 2000 jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza), podawanym podskórnie co 3-4 dni, zarejestrowanym w 2018r. w zapobieganiu napadom nawracającego HAE u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Chorzy z HAE leczeni są w Polsce w ramach programu lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Od marca 2022r. do 9 lutego 2023r. leczonych było 16 pacjentów. Aktualnie w ramach tego

programu refundowany jest tylko lanadelumab, który zgodnie z ChPL i zapisami programu nie może być stosowany u kobiet w czasie laktacji. Obecnie nie ma alternatywnego postępowania terapeutycznego u kobiet karmiących z HAE - kwas traneksamowy nie jest rekomendowany, natomiast pochodne androgenowe są bezwzględnie przeciwwskazane (WAO/EAACI 2021, PTD/PTA 2020, US HAEA 2020).

Produkt leczniczy Berinert 2000 był już w tym roku przedmiotem opinii Rady Przejrzystości w związku z refundacją w ramach importu docelowego – w dniu 6 marca Rada wydała pozytywną opinię (nr 24/2023) we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Dowody naukowe

Podawanie inhibitora C1-esterazy kobietom karmiącym z HAE jest uzasadnioną i ugruntowaną praktyką medyczną, która nie była przedmiotem badań RCT w ostatnich latach. Dostępne dane opierają się na badaniach retrospektywnych, analizie danych, opisach przypadków i ze względów bioetycznych nie miały charakteru prospektywnego; mimo ograniczeń metodologicznych wykazano bezpieczeństwo profilaktyki HAE we wnioskowanej populacji pacjentek.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono jeden przegląd LactMed 2023, dotyczący stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) u pacjentek z HAE karmiących piersią. Przegląd zawiera opisy przypadków i badania obserwacyjne dotyczące C1-INH, który był podawany zarówno podskórnie w profilaktyce HAE, jak i dożylnie w profilaktyce lub w razie napadów HAE zagrażających życiu. Według autorów, mimo że brak jest danych odnośnie stężenia C1INH w mleku matki, oczekuje się, że ze względu na dużą masę cząsteczkową, jego ilości w mleku będą niewielkie. Preparat C1-INH prawdopodobnie nie wchłania się w przewodzie pokarmowym niemowląt.

Według wytycznych międzynarodowych WAO/EAACI 2021, polskich PTA 2018 oraz amerykańskich US HAEA 2020, w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczopochodny C1-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).

Eksperci kliniczni popierają finansowanie wnioskowanej technologii, podkreślając, że u kobiet z HAE karmiących piersią C1-INH jest lekiem z wyboru.

Problem ekonomiczny

Roczny koszt stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 3,2 mln PLN. Populacja docelowa, w zależności od eksperta klinicznego, może liczyć od 1 do

4 osób. Roczne wydatki płatnika publicznego na refundację leku mogą wynieść maksymalnie ok. 13 mln PLN. Przy ocenie kosztów należy wziąć pod uwagę możliwość rozpoczęcia w niedługim czasie finansowania leku Berinert w ramach programu lekowego B.122.

Główne argumenty decyzji

- *ludzki inhibitor C1-esterazy jest produktem leczniczym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w profilaktyce i leczeniu HAE;*
- *zapobieganie napadom HAE u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), z uwzględnieniem OT.4211.22.2023 „Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy karmiących piersią; data ukończenia opracowania 19 października 2023.