

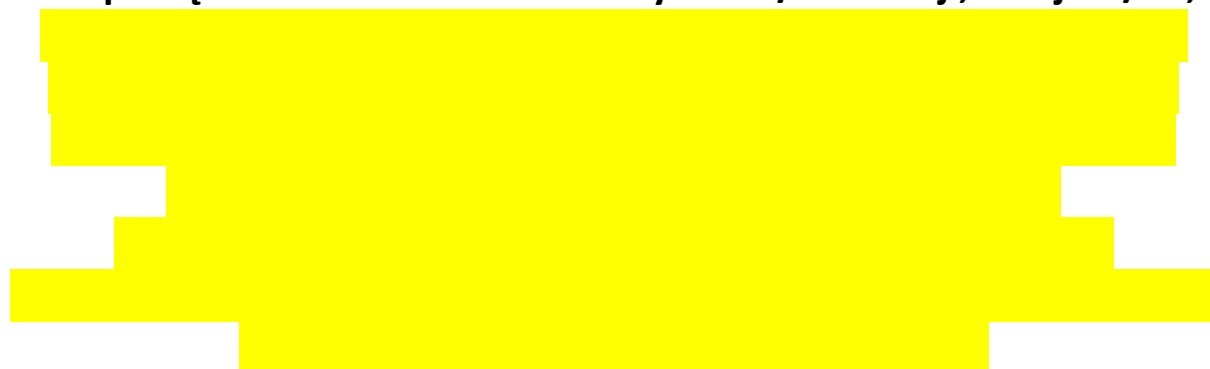


Rekomendacja nr 18/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Berinert,
inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik
do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml,**



Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, we wskazaniach:



Uzasadnienie rekomendacji

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 [redacted]. 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.

Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej konieczności zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na wysoki koszt leku.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Berinert cenę zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE].
Proponowana kategoria dostępności: [REDAKOWANE]

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema* – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I) lub niedobór (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (INH C1). Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000 – 50 000 osób. Typ I stanowi 80 – 85% przypadków. Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4 000.

Jeżeli obrzęk rozwinie się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%.

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie intensywne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osocznego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-antytrypsyna i inne.

W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.

Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczej kallikreiny.

Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Berinert wskazany jest we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym typu I i II (HAE) oraz leczeniu i przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym.

Natomiast wnioskowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Berinert, bardziej szczegółowymi w stosunku do wskazań zarejestrowanych, są:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Produkt leczniczy Berinert jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski w ramach krajowej procedury rejestracyjnej od 17 czerwca 2009 roku. Posiada status leku sierociego nadany przez FDA dnia 16 października 1992 roku.

Alternatywna technologia medyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Berinert wymienia następujące działania niepożądane występujące rzadko (brak działań niepożądanych występujących częściej): zaburzenia naczyniowe (rozwój zakrzepicy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wzrost temperatury i/lub reakcje w miejscu wkłucia), zaburzenia układu immunologicznego, w tym reakcje alergiczne lub

anafilaktyczne (np. tachykardia, hiper- lub hipotensja, zaczerwienienie, pokrzywka, duszność, bóle i zawroty głowy, nudności) oraz wstrząs (bardzo rzadko).

W ChPL zaznaczono, że ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytych wirusów i innych czynników zakaźnych. U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Na stronach FDA zamieszczono informację, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności koncentratu ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert) stosowanego w następujących wskazaniach:

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+P).

Głównymi kategoriami kosztów uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są: koszty leków oraz koszty związane z podaniem leku. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości odnośnie parametrów: dawkowania leków, odsetka chorych wymagających powtórnego podania preparatu Berinert, ilości chorych nie wymagających powtórnego podania preparatu Berinert lub innego leku oraz pozostałych kosztów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert [Redacted text]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. W analizie przyjęto horyzont trzech lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych [Redacted text]

[Redacted text block]

- scenariusz aktualny, zakładający refundację produktu leczniczego Berinert wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację leku Ruconest w ramach wykazu A1,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (WAO 2012, HAIWG 2011, SEAIC 2011, CHEAN 2010, ASCIA 2010, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010 - Bowen 2010, oraz Konsensus brytyjskich ekspertów z 2005 r. – Gompels 2005).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie inhibitora C1 esteraazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków HAE. Wśród innych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrych ataków HAE wymieniono: rekombinowany C1-INH- konestat alfa, ekalantyd, ikatybant, SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza, kwas traneksamowy, a w przypadku profilaktyki krótkoterminowej zalecane są oprócz C1-INH: preparaty świeżo mrożonego osocza, ikatybant, danazol, stanazolol.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia ostrych ataków HAE.

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2013) rekomenduje Berinert jako opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych ataków HAE u pacjentów z rozpoznaniem typu I lub II choroby. Rekomendacja ta ma zastosowanie jedynie w ramach Patient Access Scheme w Walii.

Francuska rekomendacja Haute Autorité De Santé (HAS 2009) rekomenduje włączenie Berinertu na listę leków stosowanych w lecznictwie szpitalnym w przedmiotowym wskazaniu. Wnioskowany produkt został uznany za lek I linii. Dodatkowo stwierdzono, iż są dostępne alternatywne technologie oraz iż stosunek skuteczności do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest wysoki, jednak obecnie korzyści wynikające z zastosowania leku są znaczne.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13.11.2013r. (znak: MZ-PLR-460-19798-3/KB/13), w sprawie objęcia refundacją Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, kod EAN: 5909990713639, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki) we wskazaniu



Piśmiennictwo:

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki) we wskazaniu



Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-29/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki), we wskazaniach:

