



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INHIBITOR DE ESTERAZA C1, UMANA

INDICAȚIE: pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1

Data depunerii dosarului

19.12.2023

Numărul dosarului

40061

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: INHIBITOR DE ESTERAZA C1, UMANA
1.2. DC: BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: B06AC01
1.4. Data eliberării APP: noiembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: CSL Behring GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică: *emulsie*, *mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrație	2.000 UI
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. si 1 flac. cu solv., un dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 si o cutie cu 1 set de administrare (PEJD)

- 1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 374636/16.11.2023, PCUE 374636/09.10.2023:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. si 1 flac. cu solv., un dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 si o cutie cu 1 set de administrare (PEJD)
Concentrație	2.000 UI
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	11.013,86
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	11.013,86

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

Berinert pentru injecție subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1.

Doze și mod de administrare

Berinert este destinat auto-administrării prin injecție subcutanată. Pacientul sau aparținătorul care are grijă de acesta trebuie să fie instruit cum se administrează Berinert, după cum este necesar.



Doze

Doza recomandată de Berinert cu administrare subcutanată este de 60 UI/kg masă corporală, de 2 ori pe săptămână (la interval de 3-4 zile).

Copii și adolescenți

Doza recomandată la adolescenți este aceeași ca pentru adulți.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată.

Locul recomandat pentru injectarea subcutanată a Berinert este zona abdominală. În studiile clinice, Berinert a fost injectat într-un singur loc. Preparatul reconstituit trebuie administrat prin injectare subcutanată, la o viteză de administrare tolerată de către pacient.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alți agenți hematologici, medicamente utilizate în tratamentul angioedemului ereditar, inhibitor de C1, derivat din plasma (codul ATC: B06AC01).

Inhibitorul de esterază C1 este o glicoproteină plasmatică, cu greutatea moleculară de 105 kD și cu o parte de carbohidrat de 40%. Concentrația în plasma umană se situează în jur de 240 mg/l. De asemenea, pe lângă prezența în plasma umană, placenta, celulele hepatice, monocitele și trombocitele conțin inhibitor de esterază C1. Inhibitorul de esterază C1 aparține sistemului inhibitor de protează-serină (serpin) al plasmii umane, similar altor proteine, cum sunt antitrombina III, alfa2-antiplasmina, alfa1-antitripsina și altele.

În condiții fiziologice, inhibitorul de esterază C1 blochează calea clasică a sistemului complement, prin inactivarea componentelor active enzimatic C1s și C1r. Enzima activă formează un complex cu inhibitorul, cu o stoichiometrie de 1:1. Mai mult, inhibitorul de esterază C1 reprezintă cel mai important inhibitor al activării de contact a coagulării, prin inhibarea factorului XIIa și a fragmentelor sale. În plus, alături de alfa2- macroglobulină, este inhibitor principal al kalicreinei plasmatică. În angioedemul ereditar, efectul terapeutic al Berinert este obținut prin substituirea activității deficitare a inhibitorului de esterază C1.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Primum Healthcare SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Inhibitor de esteraza C1 umană și DC Berinert 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică: „*Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 8, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*” .

Angioedem ereditar - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică rară care se manifestă prin episoade de edem cutanat sau submucosal, afectând cel mai des pielea, abdomenul și tractul respirator superior. AEE reprezintă o problemă gravă de sănătate globală pentru pacienți și familiile lor.

Cauza cea mai comună a AEE implică fie o deficiență (tipul 1) fie o disfuncție (tipul 2) a inhibitorului C1 (C1-INH), care duce la supra-producția de bradikinină și activarea receptorilor de bradikinină B2. Acest lucru crește permeabilitatea vasculară și rezultă în atacuri de angioedemă.

Angioedemul este definit ca o reacție vasculară a țesuturilor dermice/subcutanate profunde sau a țesuturilor mucoase/submucoase cu o permeabilitate crescută localizată a vaselor de sânge și care duce la edemațierea țesuturilor. Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical. Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Debutul poate apărea la orice vârstă, dar este cel mai comun în copilărie sau adolescență. Pacienții prezintă edeme albe, circumscrise, nonpruriginoase, care persistă timp de 48 până la 72 de ore și recidivează cu frecvență variabilă. Edemele pot implica tractul digestiv, rezultând o imagine clinică similară cu cea observată în sindromul de ocluzie intestinală, uneori asociată cu ascită și șoc hipovolemic. Edemul laringian poate fi o amenințare la adresa vieții, cu un risc de deces de 25% în absența tratamentului adecvat. Procedurile dentare sunt un factor declanșator pentru edemul laringian. De asemenea, edemele feței sunt un factor de risc pentru implicarea laringelui. Deși edemul este autolimitat, edemul laringian poate cauza asfixie fatală, iar durerea dată de atacurile periferice și abdominale poate fi invalidantă.

Au fost descrise trei tipuri de angioedem ereditar. Tipurile 1 și 2 de AEE sunt cauzate de anomalii în gena SERPING1 (11q12-q13-1) care codifică inhibitorul C1 (C1-INH): tipul 1 este cauzat de o deleție sau de expresia unei transcripții trunchiate care duce la un defect cantitativ în C1-INH; tipul 2 este cauzat de mutații punctiforme care duc la un defect calitativ în C1-INH. Transmiterea este autosomal dominantă, iar în majoritatea cazurilor sunt implicați heterozigoți. Edemele sunt declanșate de creșterea permeabilității vaselor de sânge ca răspuns la niveluri crescute de bradikinină, rezultate din cauza deficienței de C1-INH. AEE tipul 3 apare predominant la femei iar utilizarea contraceptivelor orale ce conțin estrogen și sarcina sunt factori precipitanți. AEE tipul 3 nu este cauzat de deficiența de C1-INH, ci este asociat cu o creștere a activității kininogenazei determinând niveluri crescute de bradikinină.

Unele cazuri sunt asociate cu mutații ale factorului de coagulare 12 (factorul Hageman; F12; 5q33-qter), dar alte anomalii genetice rămân neidentificate.

Epidemiologie

Angioedemul ereditar (AEE) are o prevalență de 1/50.000 de locuitori. Conform acestei prevalențe, în România se estimează a fi un număr de 400 de pacienți.

AEE a fost clasificat în 3 tipuri după nivelul și funcționalitatea inhibitorului C1 esterazei.

Tipul 1 are cea mai mare prevalență, reprezentând aproximativ 85% din cazuri și este consecința nivelurilor scăzute de C1-INH.

Tipul 2 reprezintă aproximativ 15% din cazuri și este caracterizat de niveluri serice normale, dar cu funcție alterată de C1-INH.

Tipul 3 este caracterizat de un nivel seric normal de C1-INH, a cărui funcție nu este alterată.

În general, primele două tipuri de AEE, cu transmitere autosomal-dominantă, sunt cauzate de mutații la nivelul genei care codifică C1-INH (SERPING1). Însă boala poate fi cauzată și de o mutație de novo, în aproximativ 25% din cazuri.

Tipul 3, mult mai rar întâlnit comparativ cu primele două tipuri de AEE, este asociat cu o mutație în gena factorului XII, dar nu pot fi excluse și alte cauze care ar putea determina această boală.

Episoadele recurente de angioedem cu o durată mai mică de 6 săptămâni sunt considerate acute, în timp ce atacurile persistente dincolo de această perioadă, sunt desemnate drept cronice.

Atacuri acute de angioedem pot apărea la nivelul țesuturilor moi subcutanate sau submucoase. În general, simptomele apar pentru prima dată în copilărie sau adolescență, se agravează în timpul pubertății și persistă de-a lungul vieții. Vârsta medie la debutul simptomatologiei este între 8 și 12 ani. O proporție de 75% dintre pacienți au primul atac până la vârsta de 15 ani.

Frecvența atacurilor variază considerabil. În medie, pacienții netratați pot avea atacuri la fiecare 7 -14 zile, iar pacienții a căror boală este bine controlată cu terapie profilactică de lungă durată pot fi asimptomatici timp îndelungat. În mod caracteristic, atacurile netratate durează 1-5 zile. Edeemele nu lasă godeu, nu sunt pruriginoase, sunt autolimitate și pot fi localizate la nivelul extremităților, feței, căilor respiratorii superioare, abdomenului sau organelor genitale.

Atacurile de la nivelul extremităților afectează 96% din pacienți și se pot manifesta prin desfigurare și invaliditate pronunțată, fiind deseori însoțite de dureri severe care interferă cu activitatea de zi cu zi. De obicei, este implicată o singură regiune a corpului. Aproximativ 15% dintre pacienți au avut edeme simultane în două sau mai multe regiuni ale corpului.

Edemul facial se complică în peste o treime dintre pacienți cu obstrucția căilor aeriene superioare. Apariția angioedemului la nivelul căilor respiratorii superioare poate să cuprindă corzile vocale și laringele și poate determina

deces prin asfizie, fiind considerată principala cauză determinantă a mortalității asociată cu AEE. Printre factorii declanșatori ai atacurilor laringiene la pacienții cu AEE se numără: traumatismele locale, cum ar fi intervențiile dentare, endoscopiile sau intubația orotraheală în cursul anesteziei.

Atacurile abdominale determină grețuri, vărsături, diaree și dureri puternice, care pot orienta diagnosticul către abdomenul acut chirurgical. În cazuri extreme, poate fi prezentă lipotimia, cauzată de hipovolemie. Afectarea gastrointestinală este prezentă în peste 92% din cazuri la pacienții adulți cu AEE.

Aproximativ 40-87% din edemele cauzate de AEE sunt precedate (cu până la 16 ore înainte) de simptome prodromale cum ar fi eritem marginat, fatigabilitate, astenie sau disconfort local.

Management și tratament

Ghidul clinic internațional pentru diagnosticul și managementul angioedemului ereditar (AEE) elaborat de Organizația Mondială pentru Alergii (WAO) în colaborare cu Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI), și publicat în revista World Allergy Organization Journal în anul 2021, prezintă diferite opțiuni terapeutice care pot fi utilizate.

Tratamentul angioedemului ereditar (AEE) constă în profilaxia, gestionarea atacurilor acute și terapie profilactică în situațiile în care pot apărea crize. Pacienții cu hipotensiune datorită acumulării de lichid în spațiul extravascular necesită înlocuirea fluidului intravascular și au nevoie de cantități mari de fluide intravenoase pentru a menține stabilitatea hemodinamică. Durerea abdominală este tratată cu narcotice. În cazurile de edem laringian grav care provoacă obstrucție respiratorie, trebuie efectuată intubație sau traheostomie.

În cazurile de AEE tip I și II, tratamentul de elecție în crizele acute constă în înlocuirea cu concentrate de inhibitor C1 (C1-INH) disponibile comercial sau inhibitor de kaliceină sau, dacă acestea nu sunt disponibile, plasmă proaspătă congelată. În cazul AEE cu niveluri normale de inhibitor C1, perfuzia de C1-INH s-a dovedit a fi inefficientă.

Pentru profilaxie, androgenii atenuați sunt în prezent modalitatea inițială de tratament. Terapia ar trebui să fie minimizată, echilibrând severitatea bolii cu minimizarea efectelor adverse. Medicamentul cel mai frecvent folosit este danazolul, dar toți androgenii atenuați sunt utili în tratament. Concentratele de C1-INH au devenit disponibile pentru profilaxia și tratamentul atacurilor acute.

Organizația Mondială pentru Alergii (WAO) a emis următoarele recomandări privind managementul angioedemului ereditar de tip I și II (AEE-I/II):

- Evaluarea tuturor pacienților suspecți de a avea AEE-I/II privind nivelurile de sânge ale proteinei C4, inhibitorului de esterază C1 (C1-INH) și funcția C1-INH.
- A se lua în considerare tratamentul la cerere pentru toate atacurile de AEE care:
 - rezultă în incapacitate/dizabilitate, și/sau
 - implică fața, gâtul sau abdomenul;

Atacurile care afectează căile respiratorii superioare trebuie tratate.

- Tratarea tuturor atacurilor de AEE cât mai devreme posibil cu C1-INH, ecallantide sau icatibant; nu se utilizează antifibrinolitice orale ca tratament la cerere.
- A se lua în considerare intubația sau traheotomia la începutul edemului progresiv al căilor respiratorii superioare.
- Administrarea terapiei adjuvantă în atacurile de AEE atunci când este cazul, cu excepția situațiilor când trebuie aplicate terapii specifice prompt.
- Toți pacienții cu AEE-I/II ar trebui să beneficieze de tratament la cerere pentru 2 atacuri și să efectueze tratamentul la cerere în orice moment.
- Inhibitorul C1-INH derivat din plasmă (pd) este terapia preferată la cerere pentru atacurile de AEE-I/II la copii și pentru femeile gravide sau care alăptează.
- Toți pacienții ar trebui să aibă un plan de acțiune, un produs disponibil pentru tratarea atacurilor de AEE și un card de identificare AEE.
- Autoadministrarea tratamentului ar trebui să fie învățată tuturor pacienților care primesc tratament la cerere ce este autorizat pentru autoadministrare.
- Toți pacienții ar trebui să aibă cel puțin o evaluare anuală de către un specialist în AEE.

Recomandările WAO referitoare la profilaxie și screening în AEE sunt următoarele:

- A se lua în considerare administrarea profilaxiei preprocedurale pe termen scurt, în special în cazurile care implică chirurgia dentară/intraorală, bronhoscopia sau endoscopia, intubația endotraheală sau manipularea căilor respiratorii superioare sau a faringelui.
- Înainte de a începe profilaxia pe termen lung cu androgeni, se evaluează pacientul pentru factori de risc cardiaci și se obține o hemoleucogramă completă (CBC), analiza urinei, rezultatele testelor funcției hepatice, un profil lipidic și o ultrasonografie hepatică.
- În timpul utilizării androgenilor pentru profilaxia pe termen lung și timp de 6 luni după încetarea terapiei, se monitorizează hemoleucograma pacientului, analiza urinei, profilul lipidic, rezultatele testelor funcției hepatice și tensiunea arterială la fiecare 6 luni; se efectuează anual o ecografie hepatică.
- Membrii familiei pacienților cu AEE-I/II trebuie să fie examinați astfel încât să poată fi disponibilă o terapie adecvată pentru tratament.
- Se recomandă administrarea vaccinurilor împotriva hepatitelor A și B pacienților cu AEE-I/II care primesc produse sanguine, inclusiv pdC1-INH; de asemenea, se recomandă și administrarea vaccinul antigripal tuturor pacienților cu AEE-I/II.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiile clinice 3001 și 3002

Eficacitatea și siguranța medicamentului Berinert pentru profilaxia de rutină pentru prevenirea episoadelor acute de AEE au fost demonstrate într-un studiu crossover multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (Studiul 3001). Studiul a evaluat 90 de pacienți adulți și adolescenți cu AEE simptomatic de tip I sau II. Vârsta medie (interval) a pacienților a fost de 40 (12 până la 72) ani; 60 de pacienți au fost femei și 30 de pacienți au fost bărbați. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie 60 UI/kg, fie 40 UI/kg Berinert pentru o perioadă de tratament de 16 săptămâni și placebo în cealaltă perioadă de tratament de 16 săptămâni. Pacienții și-au administrat singuri Berinert sau placebo subcutanat de 2 ori pe săptămână. Eficacitatea a fost evaluată pentru ultimele 14 săptămâni ale fiecărei perioade de tratament. Pacienții eligibili au putut, de asemenea, să participe la un studiu de extensie deschis până la 140 de săptămâni (Studiul 3002). Aproximativ jumătate dintre pacienții înscriși în studiul de extensie au participat la studiul 3001 (64/126, 50,8%), ceea ce a contribuit la asemănările dintre populațiile studiate.

Studiul 3001:

Dozele subcutanate administrate de două ori pe săptămână, de 60 UI/kg sau 40 UI/kg Berinert au dus la o diferență semnificativă în numărul normalizat în timp de episoade acute de AEE (rata episoadelor acute) comparativ cu placebo (Tabelul 1). Numărul normalizat în timp de episoade acute de AEE la pacienții cărora li s-au administrat 60 UI/kg a fost de 0,52 episoade acute pe lună, comparativ cu 4,03 episoade acute pe lună la cei ce primeau placebo ($p < 0,001$). Numărul normalizat în timp de episoade acute de AEE la pacienții cărora li s-au administrat 40 UI/kg a fost de 1,19 atacuri pe lună, comparativ cu 3,61 atacuri pe lună la cei ce primeau placebo ($p < 0,001$).

Tabelul 1: Numărul normalizat în timp de episoade acute de AEE (Număr/Lună)

	60 IU/kg Secvențe de tratament (N = 45)		40 IU/kg Secvențe de tratament (N = 45)	
	PRODUS	Placebo	PRODUS	Placebo
n	43	42	43	44
Media (SD)	0.5 (0.8)	4.0 (2.3)	1.2 (2.3)	3.6 (2.1)
Min, Max	0.0, 3.1	0.6, 11.3	0.0, 12.5	0.0, 8.9
Median	0.3	3.8	0.3	3.8
LS Media (SE)*	0.5 (0.3)	4.0 (0.3)	1.2 (0.3)	3.6 (0.3)
95% CI for media LS*	(0.0, 1.0)	(3.5, 4.6)	(0.5, 1.9)	(3, 4.3)
Diferență de tratament (în cadrul pacienților)	60 IU/kg – Placebo		40 IU/kg – Placebo	
LS Media* (95% CI)	-3.5 (-4.2, -2.8)		-2.4 (-3.4, -1.5)	
p-valoare*	< 0.001		< 0.001	

CI = interval de încredere; N = numărul de pacienți randomizați; n = numărul de pacienți cu date; LS = Metoda celor mai mici pătrate.
 * Dintr-un model mixt.



Reducerea procentuală mediană (a 25-a, a 75-a percentilă) a numărului normalizat în timp de episoade acute de AEE față de placebo a fost de 95% (79, 100) la 60 UI/kg și 89% (70, 100) la 40 UI/kg Berinert la pacienții cu date evaluabile în ambele perioade de tratament.

Procentul de respondenți (95% CI) cu o reducere de $\geq 50\%$ a numărului normalizat în timp de episoade acute de AEE la Berinert față de placebo a fost de 83% (73%, 90%). Nouăzeci la sută (90%) dintre pacienții cu 60 UI/kg au răspuns la tratament și 76% dintre pacienții cu 40 UI / kg au răspuns la tratament.

Șaptezeci și unu la sută (71%) dintre pacienții cu 60 UI/kg și 53% dintre pacienții cu 40 UI/kg au avut ≥ 1 episod acut de AEE pe perioada de 4 săptămâni la placebo și < 1 episod acut de AEE pe perioadă de 4 săptămâni la Berinert.

Un total de 40% dintre pacienții cu 60 UI/kg și 38% dintre pacienții cu 40 UI/kg au fost fără episoade acute, iar rata medie a episoadelor acute de AEE pe lună a fost de 0,3 la ambele doze.

Berinert a dus la o diferență semnificativă al numărului normalizat în timp de utilizări ale medicamentelor de salvare (rata utilizării medicamentelor de salvare) față de placebo. O doză de 60 UI/ kg a dus la o rată medie a medicamentelor de salvare de 0,3 utilizări pe lună, comparativ cu 3,9 utilizări pe lună cu placebo. O doză de 40 UI/kg a dus la o rată medie a utilizării medicamentelor de salvare de 1,1 utilizări pe lună, comparativ cu 5,6 utilizări pe lună cu placebo.

Studiul 3002:

Siguranța pe termen lung și eficacitatea Berinert pentru profilaxia de rutină pentru prevenirea episoadelor acute de AEE au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, cu braț paralel. Studiul a evaluat 126 de pacienți adulți și copii cu AEE simptomatic de tip I sau II, constând din 64 de pacienți înrolați din studiul 3001 și 62 de pacienți neînrolați. Vârsta medie (interval) a pacienților a fost de 41,0 (8-72) ani. Pacienții cu o rată de episod acut lunar de 4,3 în 3 luni înainte de intrarea în studiu au fost înrolați și tratați timp de 1,5 ani; 44 de pacienți (34,9%) au avut mai mult de 2 ani de expunere. Activitatea funcțională medie a stării de echilibru a inhibitorului de estereză C1 a crescut la 52,0% cu 40 UI/kg și la 66,6% cu 60 UI/kg. Incidența evenimentelor adverse a fost scăzută și similar în ambele grupuri de doză (11,3 și 8,5 evenimente pe pacient/an pentru 40 UI/kg și respectiv 60 UI/kg).

Numărul mediu (SD) normalizat în timp de episoade acute de AEE a fost de 0,45 (0,737) atacuri pe lună pentru 40 UI și 0,45 (0,858) atacuri pe lună pentru 60 UI.

Procentul respondenților (IC 95%) cu o reducere $\geq 50\%$ a numărului normalizat în timp de episoade acute de AEE la Berinert în raport cu numărul normalizat în timp de episoade acute de AEE utilizate pentru a se califica pentru participarea la Studiul 3002 a fost de 93,5% (84,6% , 97,5%) în brațul de tratament 40 UI/kg și 91,7% (81,9%, 96,4%) în brațul de tratament 60 UI/kg.

Procentul pacienților cu o frecvență de episod acut de AEE normalizată în timp de < 1 episod acut de AEE pe o perioadă de 4 săptămâni a fost de 79,4% pentru 40 UI/kg și 85,7% pentru 60 UI/kg.



Procentul subiecților fără episod acut de AEE a fost de 34,9% pentru 40 UI/kg și 44,4% pentru 60 UI/kg (pe toată durata studiului cu durata maximă de expunere > 2,5 ani). Dintre 23 de pacienți cărora li s-au administrat 60 UI/kg timp de mai mult de 2 ani, 19 (83%) nu au avut episoade acute în timpul lunilor 25-30 de tratament.

Numărul mediu normalizat în timp de utilizări a medicamentelor de salvare a fost de 0,26 (0,572) utilizări pe lună pentru 40 UI/kg și 0,31 (0,804) utilizări pe lună pentru 60 UI/kg.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Berinert au fost evaluate la un subgrup de 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și <17 ani, în studiul de profilaxie de rutină randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat (Studiul 3001) și în studiu deschis, studiu activ controlat de tratament (Studiul 3002). Rezultatele analizei subgrupurilor în funcție de vârstă au fost în concordanță cu rezultatele generale ale studiului.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse au fost colectate din studiul pivotal de fază 3, 3001, efectuat la pacienți (n = 86) cu AEE cărora li s-a administrat Berinert subcutanat. Pacienții eligibili au putut, de asemenea, să participe la un studiu de extensie deschis (Studiul 3002) timp de până la 140 de săptămâni (n = 126). Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe evenimente legate de Berinert. Se estimează pe bază de pacient și se clasifică astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); Foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 2: Reacții adverse

Sistemul de clasificare pe aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Rinofaringită	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată și urticarie)	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare ^a	Foarte frecvente

a - Echimoze la nivelul locului de injectare, senzație de rece la nivelul locului de injectare, scurgeri de medicament la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, hematom la nivelul locului de injectare, hemoragie la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, erupție cutanată la nivelul locului de injectare, reacții la nivelul locului de injectare, leziuni la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare, urticarie la nivelul locului de injectare, senzație de căldură la nivelul locului de injectare

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al Berinert a fost evaluat la un subgrup de unsprezece pacienți, cu vârsta cuprinsă între 8 și <17 ani, în ambele studii (Studiul 3001, Studiul 3002) și a fost în concordanță cu rezultatele generale de siguranță.

Vârstnici

Profilul de siguranță al Berinert a fost evaluat la un subgrup de zece pacienți, cu vârsta cuprinsă între 65 și 72 de ani, în ambele studii (Studiul 3001, Studiul 3002) și a fost în concordanță cu rezultatele generale de siguranță.

2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND TRATAMENTUL UNEI BOLI RARE CU DERIVATE PLASMATICE

AEE-I/II este o boală rară autosomal dominantă estimată să afecteze, la nivel global, 1 din 50.000 de indivizi. AEE-I/II este cauzat de o mutație în gena SERPING1, care codifică pentru C1-INH. În prezent, sunt cunoscute peste 700 de variante diferite ale genei SERPING1 asociate cu AEE-I/II. Aproximativ 20% - 25% dintre pacienți prezintă o mutație de novo a genei SERPING1 responsabilă pentru boală.

C1-INH este un inhibitor al proteazelor serinei (SERPIN) și principalul inhibitor al mai multor proteaze complementare (C1r, C1s și proteaza serinei asociate cu lectina de legare la manoză [MASP] 1 și 2) și proteaze ale sistemului de contact (kalicreină plasmatică și factorul XII-a al coagulării), precum și un inhibitor relativ minor al proteazei fibrinolitice plasmin.

Principalul mediator al umflăturii în AEE-1/2 este bradikinina, un nonapeptid cu greutate moleculară mică care este generat atunci când kalicreina plasmatică activă scindează kininogenul de greutate moleculară mare (HMWK). Bradikinina este metabolizată rapid de metaloproteaze endogene, inclusiv enzima de conversie a angiotensinei (ACE). Kalicreina plasmatică este activată din zimogenul său inactiv, prekalicreina, de către proteaza factorului XII, care se autoactivează la contactul cu suprafețele încărcate negativ. Atât kalicreina plasmatică, cât și factorul XII sunt inhibate de C1-INH. Creșterea permeabilității vasculare și umflarea induse de bradikinina sunt mediate în principal prin receptorul bradikininei de tip B2.

Concentratul de inhibitor C1-esterază uman (concentratul de C1-INH) este derivat din plasmă umană și este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem ereditar.

Conform rezultatelor studiului randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo IMPACT-1, concentratul de C1-INH administrat intravenos a oferit o ameliorare rapidă a simptomelor la pacienții cu episoade acute abdominale sau faciale asociate cu angioedemul ereditar de tip I sau II. Timpul median până la debutul ameliorării simptomelor a fost semnificativ mai scurt cu concentratul de C1-INH 20 UI/kg decât cu placebo (0,5 vs 1,5 ore).

Un studiu ulterior de extensie necomparativ (IMPACT-2) a arătat eficacitatea continuă a tratamentului "la cerere" cu concentrat de C1-INH. În general, debutul ameliorării simptomelor a avut loc într-un timp median de 30 de minute. Mai multe studii suplimentare au demonstrat eficacitatea concentratului de C1-INH administrat intravenos la pacienții cu edem laringian, umflături ale pielii sau episoade abdominale asociate cu angioedemul ereditar de tip I sau II.

Terapia la domiciliu auto-administrată cu concentrat intravenos de C1-INH a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții în ceea ce privește sănătatea pacienților cu angioedem ereditar. Conform cercetărilor, C1-INH a demonstrat eficacitate pentru pacienții care primesc terapie la domiciliu și pentru profilaxie pe termen scurt și lung.

Tratamentul cu C1-INH a fost în general bine tolerat. Administrarea de C1-INH nu a fost asociată cu transmiterea virusurilor sau dezvoltarea de autoanticorpi indiferent de durata tratamentului. C1-INH este în general sigur și bine tolerat și are un excelent istoric de siguranță pe parcursul a peste 25 de ani de utilizare clinică.

Menționăm faptul că medicamentul cu DC Berinert 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține inhibitor de esterază C1 și *face parte din categoria derivatelor de sânge sau plasmă umană*, fiind inclus în Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1152/2019 pentru completarea anexei la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 402/2018 privind aprobarea listei medicamentelor derivate din sânge uman sau plasmă umană, la poziția 16, cu DCI inhibitor de esterază C1 umană.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pentru indicația terapeutică: *„Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1”*.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)/ SMC (Scottish Medical Consortium)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pentru indicația terapeutică: *„Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1”*.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)/G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pentru indicația terapeutică: *„Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1”*.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică: „*Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1*”, este **rambursat în total în 10 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Bulgaria, Cehia, Danemarca, Germania, Italia, Olanda, Polonia, Slovacia, Spania și Ungaria.

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, Berinert este destinat auto-administrării prin injectare subcutanată. Pacientul sau aparținătorul care are grijă de acesta trebuie să fie instruit cum se administrează Berinert, după cum este necesar.

Doze

Doza recomandată de Berinert cu administrare subcutanată este de 60 UI/kg masă corporală, de 2 ori pe săptămână (la interval de 3-4 zile).

Copii și adolescenți

Doza recomandată la adolescenți este aceeași ca pentru adulți.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată.

Locul recomandat pentru injectarea subcutanată a Berinert este zona abdominală. În studiile clinice, Berinert a fost injectat într-un singur loc. Preparatul reconstituit trebuie administrat prin injectare subcutanată, la o viteză de administrare tolerată de către pacient.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient

se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Pentru calculul costurilor terapiei, vom folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul Worlddata.info pentru adulți. Astfel, pentru bărbați valoarea medie a greutateii corporale este 85,1 kg iar pentru femei este 72,2 kg.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3: Calculul costurilor terapiei

	Doză (UI)/an	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Preț un an calendaristic (lei)
Bărbați	60 x 85,1 x 2 x 52 = 531.024	11.013,86	2.929.686,76
Femei	60 x 72,2 x 2 x 52 = 450.528	11.013,86	2.489.132,36

3. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 8 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80

4. CONCLUZII

- Angioedemul ereditar (AEE-I/II) este o boală rară autosomal dominantă estimată să afecteze, la nivel global, 1 din 50.000 de indivizi. AEE-I/II este cauzat de o mutație în gena SERPING1, care codifică pentru C1-INH. În prezent, sunt cunoscute peste 700 de variante diferite ale genei SERPING1 asociate cu AEE-I/II. Aproximativ 20% - 25% dintre pacienți prezintă o mutație de novo a genei SERPING1 responsabilă pentru boală.

- Angioedemul este definit ca o reacție vasculară a țesuturilor dermice/subcutanate profunde sau a țesuturilor mucoase/submucoase cu o permeabilitate crescută localizată a vaselor de sânge și care duce la edemațierea țesuturilor. AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal.
- Tratamentul angioedemului ereditar (AEE) constă în profilaxia, gestionarea atacurilor acute și terapie profilactică în situațiile în care pot apărea crize. În cazurile de AEE tip I și II, tratamentul de elecție în crizele acute constă în înlocuirea cu concentrate de inhibitor C1 (C1-INH) disponibile comercial sau inhibitor de kaliceină sau, dacă acestea nu sunt disponibile, plasmă proaspătă congelată. În cazul AEE cu niveluri normale de inhibitor C1, perfuzia de C1-INH s-a dovedit a fi ineficientă.
- Concentratul de inhibitor C1-esterază uman (concentratul de C1-INH) este derivat din plasmă umană și este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem ereditar.
- Inhibitorul de esterază C1 este o glicoproteină plasmatică, cu greutatea moleculară de 105 kD și cu o parte de carbohidrat de 40%. Concentrația în plasma umană se situează în jur de 240 mg/l. De asemenea, pe lângă prezența în plasma umană, placenta, celulele hepatice, monocitele și trombocitele conțin inhibitor de esterază C1. Inhibitorul de esterază C1 aparține sistemului inhibitor de protează-serină (serpin) al plasmei umane, similar altor proteine, cum sunt antitrombina III, alfa2-antiplasmina, alfa1-antitripsina și altele.
- Conform cercetărilor, C1-INH a demonstrat eficacitate pentru pacienții care primesc terapie la domiciliu și pentru profilaxie pe termen scurt și lung.
- C1-INH este în general sigur și bine tolerat și are un excelent istoric de siguranță pe parcursul a peste 25 de ani de utilizare clinică.
- Berinert 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1.
- Eficacitatea și siguranța medicamentului Berinert pentru profilaxia de rutină pentru prevenirea episoadelor acute de AEE au fost demonstrate într-un studiu crossover multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (Studiul 3001).

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică: „*Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, Secțiunea C2, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.22: Angioedem ereditar.*



5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI INHIBITOR DE ESTERAZA C1 UMANA și DC BERINERT 2000 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „Berinert pentru injectare subcutanată este indicat pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți cu deficit de inhibitor de esterază C1”.

Referințe bibliografice:

1. RCP BERINERT (RCP_13298_29.06.20.pdf (anm.ro))
2. HAE GUIDELINES (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15214>)
3. <https://haei.org/hae/>
4. <https://emedicine.medscape.com/article/135604-treatment?form=fpf>
5. <https://haei.org/new-international-guideline-for-hae-management/>
6. <https://www.worlddata.info/>

Raport finalizat în data de: 25.04.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu