

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“ 285R
Taotluse number	1622
Kuupäev	August 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

CSL Behring GmbH (edaspidi taotleja) taotleb uue ravimikomponendi Berinert IV (pdC1INH) lisamist raviteenustesse 275R „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ ja 285R „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“, mis võimaldaks kasutada Berinert IV teise plasmapõhise C1-inhibiitoriga, Cinryze® sarnastel alustel.

Varasemalt on haiglad saanud Berinert IV teenust mõlema teenuse raames kasutada, kuid alates 2021. aastast lisas Tervisekassa loetellu brändipõhise välistuse, kuna SPC-de alusel on ravimite annustamise loogika Berinert IV ja Cinryze vahel mõnevõrra erinev ning SPC põhjal ei ole võimalik välja lugeda infot ravimi keskmise annuse kohta. Antud taotluse eesmärk on seega esitada täiendav info, mis aitab aru saada ravimite võrdlevast annustamisest.

Pärilik angioödeem ehk hereditaarne angioödeem (HAE) on väga harva esinev (hinnanguliselt on levimus 1/50 000) ja potentsiaalselt eluohtlik pärilik haigus, mille korral võivad tekkida tugevalt moonutavad ja funktsiooni häirivad tursed erinevates kehapiirkondades.¹ Angioödeem mõjutab märkimisväärselt haigust põdeva inimese elukvaliteeti ja võib olla ka eluohtlike olukordade (hüповoleemiline šokk, lämbumine) põhjuseks. Päriliku ja omandatud angioödeemi farmakoloogiline ravi koosneb kolmest komponendist: tursehoogude ehk vajaduspõhine atakkide ravi, lühiajaline profülaktiline ravi (protseduuride eelne ravi) ning pikaajaline (rutiinne) profülaktiline ravi.²

1.2. Taotletav teenus

Berinert IV on vastavalt SPC-le näidustatud I ja II tüüpi päriliku angioödeemi ägenemiste raviks ja protseduurieelseks ennetamiseks. Meditsiinilise eksperdi sõnul, on vaatamata sellele, et SPC järgi puudub Berinert IV-l pikaajalise (rutiinse) profülaktika otsene näidustus, ravim rahvusvaheliste, rahvuslike ravijuhiste ja konsensusdokumentide põhjal pikaajalise profülaktika esmavalikus, sest Berinert on näidanud kliinilistes uuringutes ja registrianalüüside alusel ootuspärast tõhusust ja head ohutusprofiili.

Allolevalt toodud **Berinert IV³** ja **Cinryze⁴** annustamise tabelid lastel ja täiskasvanutel **SPC järgi**.

TÄISKASVANUD	BERINERT IV	CINRYZE
Hooravi	20 RÜ/kg (puudub korduva annuse vajadus)*	1000 RÜ (vajadusel korduvannus 1000 RÜ)
Lühiajaline profülaktika	1000 RÜ (vähem kui 6h enne protseduuri)	1000 RÜ (24h enne protseduuri)
Pikaajaline profülaktika	Näidustus puudub. Uuringute järgi ⁵ efektiivne annus sama mis Cinryzel= 1000 RÜ 3-4 päeva järel**	1000 RÜ 3-4 päeva järel

* Kliiniliste uuringute kohaselt saavutas juba ühekordne annus 99%-lise efektiivsuse⁶

** Uuringud on näidanud, et Berinert on tõhusaim süstejärgse esimese 72 tunni jooksul, mis toetab pikaajalise (rutiinse) profülaktika praktikat ja mille kohaselt tuleks ravimit manustada 1000 RÜ-d 3-4 päeva järel ehk siis kahel korral nädalas. Mainitud annustamise intervall oleks identne teise pdC1INH, Cinryze, annustamisele.

LAPSED	BERINERT IV	CINRYZE
Hooravi	20 RÜ/kg (10-25 kg lapsel 200-500 RÜ)	Lastele vanuses 2-11* annuses 500 RÜ (10-25 kg) või 1000 RÜ (>25 kg) Sümptomite mitte leevenemisel korduvannus vastavalt kehakaalule 500 RÜ või 1000 RÜ.
Lühiajaline profülaktika	15...30 RÜ/kg kehakaalu kohta, vähem kui 6h enne protseduuri. (10 kg vahemikus 150-300 RÜ ning suurema kehakaaluga lastel, 25 kg, vahemikus 375-750 RÜ)	Lastele vanuses 2-11 süstida 500 RÜ (10-25 kg) või 1000 RÜ (>25 kg) 24h enne protseduuri
Pikaajaline profülaktika	Näidustus puudub. Ravijuhise järgi 10-20 RÜ/kg 1-2 korda nädalas.	Lastele vanuses 6-11 aastat** iga 3 või 4 päeva järel (kaks korda nädalas) 500 RÜ.

*12 kuni 17-aastastel noorukitel on annuse suurus raviks, rutiinseks ja protseduurieelseks ennetuseks sama mis täiskasvanutel.

** Tursehoogude rutiinseks ennetamiseks ei ole Cinryze® peetud sobivaks alla 6-aastastele lastele

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on mõlema plasmapõhise pdC1INH annused ühe manustamise kohta üsna sarnased vaatamata sellele, et SPC alusel on nende annustamise loogika erinev. **Peamine annustamise erinevus vastavalt SPC-le ägeda ataki ravimisel on täiskasvanutel**, kus Berinert IV on soovitatav tarvitada **20 RÜ/kg** (nt 100 kg inimesel 2000 RÜ), Cinryze vastavalt SPC alusel 1000 RÜ. Samas saabub Berinert IV kasutamisel sümptomeid leevendav toime kiiremini ja kiirem on ka sümptomite täielik leevendumine. **Cinryze korral on korduva ravimi manustamise (1000RÜ) vajadus sagedasem.**

Berinert ja Cinryze korduvannustamise vajadus kliiniliste uuringute põhiselt:

1. **IMPACT 2 (Berinert)⁶:** Ühekordsest annusest, 20 U/kg C1-INH kontsentrati piisas, et ravida tõhusalt 1073 HAE atakki 1085-st (99%).
2. **Zuraw et al, 2010 (Cinryze)⁷:** C1 inhibiitori rühmas manustati teine annus uuringuravimit 23 uuritavale 35-st ehk 65,7%.

3. **Riedl et al, 2011 (Cinryze)⁸**: Enamik hooge (69,1%) raviti edukalt 1 annusega ning 30,9% sai teise annuse 60 minutit pärast esimest.
4. **Bork et al, 2015 (Berinert vs Cinryze)⁹**: Bork et al viisid läbi kaudse võrdluse Berinert IV ning Cinryze vahel avaldatud HAE uuringute põhjal. Hinnati HAE ravis kasutatavate ravimite efektiivsust ja ohutust kõriatakkide puhul. Kokku oli uuringutesse kaasatud 881 ägeda hooravi episoodi. Nii Berinert 500 RÜ kui ka Berinert 1000 RÜ kasutamine tagas kiirema sümptomite kontrolli võrreldes Cinryze 1000 RÜ kasutamisega. Sama uuring toob välja, et 1000 RÜ annuse juures vajas Cinryze puhul **teistkordset manustamist 62% patsientidest**, samas kui Berinerti 1000 RÜ puhul oli see 0%. Kokkuvõttes viitab kliiniliste uuringute andmete võrdlus kõriatakkide ravi kohta sellele, et kehakaalu järgi kohandatud ühekordne annus 20 U/kg pdC1-INH tagab kõige usaldusväärsema ravivastuse.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul võiks Berinert IV annustamisel aluseks võtta Saksamaa¹⁰ ja Poola¹¹ ravijuhendid:

1. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda suu-, neelu-, kõriataki raviks täiskasvanutel ja lastel 20 RÜ/kg annuses (annus ümmardatakse täisviaalini)
2. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda kõhupiirkonna ning oluliselt elukvaliteeti mõjutava jäsmeataki raviks täiskasvanutel ja lastel 500-1000 RÜ annuses
3. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi haigetele lühiajaliseks profülaktikaks, täiskasvanutele manustamiseks (500)1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ning lastele 15...30 RÜ kehakaalu kg kohta (500-1000 RÜ) vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri (annus sõltub protseduurist ja haiguse raskusest)
4. pd C1 INH, Berinert IV võib kasutada pikaajaliseks rutiinseks profülaktikaks lastel ja täiskasvanutel alates annusest 500 RÜ ja enam RÜ kahel korral nädalas

1.3. Alternatiiv

Päriliku ja omandatud angioödeemi raviks on Eestis kolm erinevat tervishoiuteenust: „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R, „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“ 285R ja „Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral“, 1 süstel (300mg) 270R. Soodusravimite loetelus on alates 01.07.2024 hüvitatud ka Orladeyo nimeline ravim.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja sõnul IV Berinert'i tervishoiuteenustes kasutamise võimaldamine ei vaja teenuse hinnakirja muutust ning see ei too kaasa täiendavat kulu Tervisekassa eelarvele. Hetkel kehtiva tervishoiuteenuse loetelu järgi on teenuse 275R piirhind 1190,76 eurot (1000 TÜ) ning 285R piirhind 563,20 eurot (500 TÜ).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Taotleja on välja toonud Inglismaa NHS¹² poolt avaldatud kulutõhususanalüüsi seisukohad, mille eesmärk on analüüsida erinevate HAE ravimite kulu Inglismaa NHS-i perspektiivis. Dokumentis

tuuakse välja Cinryze ja Berinerti erinevaid annustamise soovitusi ning arvestatakse välja kulu vastavalt ametlikele soovitudele. Dokumendis jõutakse järeldusele, et algusannus on kliinilises praktikas mõlema ravimi puhul sama: **1000 RÜ ehk 2 viaali**. Dokumendis rõhutatakse, et kuigi 1000 RÜ on täiskasvanute puhul väiksem kui soovitatavad annused, osutub see sageli efektiivseks. Arstid kohandavad annust ja ravimit manustatavat kogust patsiendi riskide hindamise ja ravivastuse alusel. Seetõttu võib kuluvõrdlus, mis põhineb ametlikel soovitudel, olla kliinilises praktikas vähem täpne. NHS sai kulude arvestuses järgmise tulemuse:

Berinert®: 1,8 miljonit kuni 7,7 miljonit naela 3 viaali eest (kui vähendada 2 viaalini, et kajastada tavaliselt kasutatavat väiksemat algannust 2 viaali, oleks vahemik 1,2 miljonit kuni 7,7 miljonit naela. Viaali jagamine on ilmselgelt ebapraktiline).

Cinryze®: 1,5 miljonit kuni 6,3 miljonit naela (2 viaali eest).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud 2 kulutõhususanalüüsi:

1. Algses taotluses on tootja välja toonud Cinryze ja Berinert IV annustamise kaalutud annuse patsiendi kohta (RÜ). Andmed on võetud Berinert IV puhul IMPACT 2⁶ ning Cinryze puhul Zuraw et al, 2010⁷ ning Riedl et al, 2011⁸ uuringutest. Esimesest uuringust nähtub, et Cinryze ravi korral vajab 65,7% patsientidest 60 minuti jooksul peale esimest annust teistkordset annustamist (2000 RÜ). Berinert IV korral vajas teise annuse manustamist 1,1% patsientidest (3000 RÜ). **Cinryze puhul saadi mediaanannuseks seega 1657 RÜ ning Berinert IV puhul 1517 RÜ**. Kui aga võrrelda Berinerti manustamist Cinryze'ga Riedl et al, uuringu andmete põhjal, kus teist annust vajas 30,9% patsientidest (2000 RÜ) **on annuse vajaduse vastavalt 1309 Cinryze puhul ning 1517 RÜ Berinert IV puhul**. Tervisekassa tegi kulude võrdluse vastavalt Berinert IV ja Cinryze mediaanannustele (võttes arvesse, et ühe korra= 1000 TÜ manustamise hind on 1190,76 eurot) ning sai Zuraw et al, allika kohaselt Berinert IV kasutusega 166,71 eurot kulusäästu, ning Reidl et al, uuringu kohaselt 247,68 eurose lisakulu Berinert IV-ga. Tootja väite kohaselt on kokkuvõtvalt mõlema ravimi annused sarnased, kuigi **Riedl et al, uuringute järgi, tekitaks Berinert IV kasutus siiski lisakulu võrreldes Cinryze'ga**.

Allikad	Kaalutud annus patsiendi kohta (RÜ)		Kulude võrdlus	
	Berinert IV	Cinryze		
Zuraw et al, 2010	1517	1657	Kulusääst Berinert IV-ga	-166,71
Riedl et al, 2011	1517	1309	Lisakulu Berinert IV-ga	247,68

*275R teenuse maksumus 1190,76 eurot (1000 TÜ)

2. Taotleja poolt lisatud täiendavas infos on väljatoodud ka Bork et al, 2015⁹ uuringul põhinev kulutõhususanalüüs, mis käsitles kõriatäki ning kus Cinryze puhul vajas teistkordset manustamist 62% patsientidest, samas kui Berinerti 1000 RÜ puhul oli see 0%. Taotleja sai Bork et al. uuringu põhiseelt **kulusäästu Berinert IV-ga 738, 27 eurot võrreldes Cinryze'ga**. Antud kulude analüüsis on aga kasutatud nii Cinryze kui Berinert IV puhul sama mediaanannust: 1000 RÜ. Tervisekassa hinnangul tuleks täiskasvanute **kõriatäki**

ravi puhul toetuda Berinert IV SPC-le ning Saksamaa ja Poola ravijuhendites välja toodud annusele: 20 RÜ/kg kohta (70 kg kaaluv patsient= 1500 RÜ ehk 3 viaali). Seega, kui arvestada, et 62% vajaksid Cinryze kasutamisel teistkordset annust, tuleks Berinert IV-ga siiski kulusääst, aga väiksem taotleja poolt arvatutust: **142,89 eurot**.

Ägeda hooravi maksumus Cinryze vs Berinert (kõriatak):

	Patsientide osakaal, kes vajavad 1 raviannust	Patsientide osakaal, kes vajavad 2 raviannust	1 manustamis-korra maksumus	Keskmine manustamiste arv ägeda hooravi kohta	Keskmine kulu	Kulu vahe Berinert vs Cinryze 1 hooravi kohta	Viited
Cinryze 500 RÜ	1000 (2 viaali)	2000	1 190,76 €	1,6	1 929,03 €	-142,89 €	Bork et al, 2015
Korduvannuste vajadus	38%	62%					
Berinert IV 500 RÜ	1500 (3 viaali)	3000	1 190,76 €	1	1 786,14 €		
Korduvannuste vajadus	100,00%	0,00%					

Kokkuvõtvalt nõustub Tervisekassa meditsiinilise eksperdi hinnanguga, et kuigi enamjaolt on Berinert IV ja Cinryze annustamisskeemid sarnased, siis põhiline annustamise erinevus seisneb vastavalt SPC-le ägeda ataki ravis täiskasvanutel ning toetudes Saksamaa ja Poola ravijuhendite soovitudele, just ägeda suu-, neelu- ja kõriatagi ravis. Kui võtta arvesse taotleja poolt välja toodud uuringud (Zuraw et al, 2010 ja Bork et al, 2015), kus leiti, et täiskasvanute hooravi korral ca 60% Cinryze kasutajatest vajavad teistkordset annust võrreldes 0% Berinertiga, tuleks Berinert IV kulusäästev. **Kui aga võtta aluseks Riedl et al, 2011 uuring, kus 30, 9% sai teise annuse, tuleks lisakulu Berinert IV-ga 247,68 eurot.** Seega tuleb Berinert IV kulusäästev võrdluses Cinryze'ga siis, kui Cinryze teistkordset annust vajaksid rohkem kui 50% patsientidest. Alla 50% patsientide puhul tekitaks Berinert IV kasutus juba lisakulu võrreldes Cinryze'ga.

Tervisekassa leidis, et võttes patsiendi keskmiseks kaaluks 70 kg (1500 RÜ) ning aluseks Riedl et al, uuringu, **peaks Berinert IV teenuse hind langema ca 13,7%**, et mitte tekitada lisakulu ägeda ataki ravis täiskasvanutel võrreldes Cinryze'ga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotluses on prognoositud aastas Berinert IV vajavate patsientide arvuks kokku hinnanguliselt 20. Teenusele 275R uusi patsiente ei prognoosita, patsientide arv jääb samaks hetkel ravitud patsientide arvuga. Eeldatavalt väheneb manustamiste kord 1 patsiendi kohta. Teenusel 285R on hetkel 1 patsient. (2017. aasta taotlus 1261 „Teenuse 367R „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks annus“ sõnastuse ja rakendustingimuste muutmine“ põhjal vajab profülaktilist ravi 1-2 patsienti aastas) Patsientide arvu vähenemist võib selgitada lanadelumabi lisandumine ravivalikutesse. Võib eeldada, et profülaktiline ravi lanadelumabiga on oluliselt vähem koormav patsiendi jaoks nii manustamise skeemi (SC vs IV) kui ka isemanustamise seisukohast.

Tervisekassa poolt värskendatud andmete kohaselt sai Eestis 2022. aastal hooravi 20 patsienti ning profülaktilist ravi 6 patsienti. 2023. aastal olid vastavad numbrid 26 ja 3. Meditsiinilise eksperdi hinnangul saaks intravenoosse pdC1INH kasutamine teenusena 275R ja 285R suurenda peamiselt vaid uute laste arvelt, kes on nooremad kui vastavate teenuste osutamiseks sobiva pdC1INH ravimi vanusepiir.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi teostab HAE ravi kogemusega eriarst kesk- või piirkondlikus (regionaal) haiglas.

Pikaajalise profülaktika vajadusel soovitab meditsiiniline ekspert otsuste vastuvõtmisel rakendada konsiiliumi nõuet (vähemalt algselt), kuna Berinert IV ei ole vastavat näidustust.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	„Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“ 285R	
Ettepaneku esitaja	CSL Behring GmbH	
Teenuse alternatiivid	Jah	275R, 285R, 270R
Kulutõhusus	Berinert IV on kuluminimeeriv võrreldes Cinryzega, kui vähemalt 50% täiskasvanud patsientidest vajavad hooravi korral Cinryze'ga teiskordset annust.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Patsientide arv Eestis: 20 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 202	
Teenuse piirhind	275R teenuse piirhind on 1190,76 eurot. 285R teenuse piirhind on 563,20 eurot	
Kohaldamise tingimused	Jah	Ravi teostab HAE ravi kogemusega eriarst kesk- või piirkondlikus (regionaal) haiglas.

		Pikaajalise profülaktika vajadusel soovitab meditsiiniline ekspert otsuste vastuvõtmisel rakendada konsiiliumi nõuet (vähemalt algselt), kuna Berinert IV ei ole vastavat näidustust.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastast kokku	Võimalik lisakulu Berinert IV teenuse kasutamisel tekib ägeda ataki ravi täiskasvanutel (20 RÜ/kg kohta)	Taotleja sõnul IV Berinert tervishoiuteenustes kasutamise võimaldamine ei vaja teenuse hinnakirja muutust ning see ei too kaasa täiendavat kulu Tervisekassa eelarvele. Berinert IV tuleks kulusäästev võrdluses Cinryze'ga siis, kui Cinryze teistkordset annust vajaksid rohkem kui 50% patsientidest. Alla 50% patsientide puhul tekitaks Berinert IV kasutus juba lisakulu võrreldes Cinryze'ga.
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	CSL Behring GmbH taotleb ravimikomponendi Berinert IV (pdC1INH) lisamist raviteenustesse 275R „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ ja 285R „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“, mis võimaldaks kasutada Berinert IV teise plasmapõhise C1-inhibiitoriga, Cinryze® sarnastel alustel. Peamine annustamise erinevus Cinryze ja Berinert IV vahel seisneb täiskavanute hooravis, kus Berinert IV manustatakse kaalupõhiselt (20 RÜ/kg) ning Cinryze't 1000-2000 RÜ-d. Taotleja poolt väljatoodud uuringud on näidanud, et ligikaudu 60% patsientidest vajavad Cinryze annustamisel teistkordset annust, mis teeks Berinert IV võrreldes Cinryze'ga kulusäästvaks. Lisakulu Berinert IV	

	võrreldes Cinryze'ga tekib siis, kui alla poole patsientidest vajavad täiskasvanud hooravi annustamises Cinryze'ga teistkordset doosi. Tervisekassa leidis, et võttes patsiendi keskmiseks kaaluks 70 kg (1500 RÜ) ning aluseks Riedl et al, uuringu, peaks Berinert IV teenuse hind langema ca 13,7%, et mitte tekitada lisakulu ägeda ataki ravis täiskasvanutel võrreldes Cinryze'ga	
--	---	--

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ <https://www.virtuaalkliinik.ee/uudised/2021/12/03/parilik-angiooedem>
- ² Grumach AS et al. (2023) Current challenges and future opportunities in patient-focused management of hereditary angioedema: A narrative review. *Clin Transl Allergy*. 13(5):e12243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10199490/>
- ³ Berinert IV SPC: https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1836514.pdf
- ⁴ Cinryze SPC: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_et.pdf
- ⁵ Craig T et al. (2017). Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 1;8(1):13-19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380447/>
- ⁶ T. J. Craig et al. (2011) C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*, vol. 66, no. 12, pp. 1604–1611.
- ⁷ B. L. Zuraw et al. (2010). Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 6, pp. 513–522.
- ⁸ M. A. Riedl et al. (2011) Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 108, no. 1, pp. 49–53.
- ⁹ K. Bork, J. A. Bernstein, T. Machnig, and T. J. Craig (2016) Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency,” *Journal of Emergency Medicine*, vol. 50, no. 4, pp. 567-580.e1.
- ¹⁰ Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28, 16–29 (2019).
- ¹¹ Nowicki RJ et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Aug;37(4):445-451.
- ¹² NHS Commissioning Board. (2013) Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema (Adult) Available: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Treatment-of-acute-attacks-in-hereditary-angiodema-adult.pdf>.