

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga **B06AC01** ATC-kódú **humán C1-észteráz inhibitor**, mely **jelenleg támogatott**.

A **Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x** készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

Eü100 25. „*Hereditær angiooedema akut rohamainak kezelése*”, **kiemelt támogatás**

A **Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„*I-es és II-es típusú hereditær angiooedema (HAE) esetén akut epizódok kezelésére és gyógyászati beavatkozás előtt az akut epizódok megelőzésére.*”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	CSL Behring GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-5953/01
Forgalomba hozatal dátuma:	1997.01.01.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma:	1997.01.01.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.04.19-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.06.02-i véleményezési határidővel. A kérelem az irodalmi hivatkozások pótlását követően felelt meg a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban a következő terápiás alternatívák alkalmazhatók:

- **Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 1x** (hatóanyag: icatibant), mely „C1-észteráz-inhibitor hiányos felnőttek, serdülők, illetve 2 éves vagy idősebb gyermekek örökletes angioödémája (HAE) esetén kialakuló akut rohamok tüneti kezelésére javallott”;
- **Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz 1x** (hatóanyag: rekombináns C1INH [conestat-α]), mely „akut angioödémás rohamok kezelésére javallott C1-észteráz-inhibitor-hiány következtében kialakult örökletes angioödémában (HAE) szenvedő felnőttek és serdülők számára”.
- kizárólag az Egyesült Államokban engedélyezett hatóanyag az ecallantide (szubkután adható, rekombináns plazmakallikrein inhibitor).

A Firazyr és a Ruconest nem alkalmazható terhességben, illetve 2 év alatti gyermekekben, így ezen betegcsoportok számára a humán C1-észteráz-inhibitorok jelentik az egyetlen terápiás lehetőséget.

Az elsővonalas terápiák elérhetetlensége esetén akut felső légúti, illetve súlyos gasztrointesztinális roham esetén S/D-kezelt, illetve friss fagyasztott plazmakészítmény (FFP) adható.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg mind a Firazyr-, mind a Ruconest-terápia kiemelt támogatásban részesül a kérelmezett készítménnyel egyazon indikációs ponton.

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium legutóbbi, 2010-ben készült (és 2013-ban hatályát veszített) szakmai irányelve az allergológiai krízisállapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditár angioneurotikus ödéma diagnosztikájáról és kezeléséről- akut roham kezelésére elsővonalban Berinert vagy Firazyr alkalmazását ajánlja, FFP alkalmazását csak ezek hiányában, életveszély esetén javasolja.¹

A World Allergy Organization (WAO) és az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) legfrissebb közös, 2017-es irányelve² rohamoldásra „A” szintű evidencia alapján erősen ajánlja bármely C1INH-készítményt, valamint az ecallantide-ot és az icatibantot. Terhesség és szoptatás alatt „D” szintű evidencia alapján, de szintén erősen ajánlott a C1INH-készítmények használata. Az irányelv külön kiemeli a gyógyszerek használatának mielőbbi elsajátítását, valamint ajánlja, hogy a betegeknek legalább 2 rohamra elegendő rohamoldó szer legyen folyamatosan.

Hereditár angioödéma kezelésével kapcsolatos finanszírozási irányelv jelenleg nem áll rendelkezésre.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A hereditár angioödéma egy ritka genetikai rendellenesség, melynek során a genetikai hiba következtében a szervezet elégtelen mennyiségű vagy hibás C1-észteráz-inhibítort (C1INH) – illetve egyéb, az erek tónusát és áteresztőképességét szabályozó (kallikrein-bradykinin) rendszerben szerepet játszó molekulát- termel. Így az értágító és az érfal áteresztőképességét fokozó bradykinin túlermelődik, főként felső légúti, gyomor-bélrendszeri és bőrön kialakuló ödémát okozva.

A kérelmezett készítmény alkalmazásával a hiányzó C1INH-t intravénásan, 20 NE/ttkg adagolással pótolják.

Az „I.M.P.A.C.T1”^{3,4} pivotális, fázis III, prospektív, randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak, multinacionális, háromkarú (placebo, 20 NE/ttkg, 10 NE/ttkg) vizsgálat 124 akut, közép súlyos vagy súlyos hasi/arcon kialakuló ödémában szenvedő beteg (6-72 év, átlagéletkor 33 év) bevonásával vizsgálta a Berinert hatásosságát és biztonságosságát. Elsődleges végpontként a roham kialakulásától a tünetek enyhüléséig eltelt időt határozták meg, melyet a placebo esetében mért 90 perchez képest a Berinert 20 NE/ttkg-ban adagolva szignifikánsan csökkentett (30 perc, $p=0,003$). A teljes tünetmentességig eltelt idő szintén szignifikánsan csökkent ($p=0,0237$) a 20 NE/ttkg-os csoportban (4,9 óra) a placebohoz képest (7,8 óra). A 10 NE/ttkg-os adagolás egyik időtartamot sem csökkentette szignifikánsan.

A relatív hatásosság megállapítását célzó klinikai vizsgálatokban a rohamok hosszúságát, valamint az újradozálás szükségességét hasonlították össze az indikációban rendelkezésre álló terápiák esetén. Egyértelmű klinikai többletelőny egymáshoz képest egyik hatóanyaghoz sem köthető.^{5,6,7}

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát az orphan státusznak megfelelő betegszámú, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban igazolták, akut rohamoldásban való fontosságát a forgalomba hozatal óta eltelt 25 év tapasztalatai is egyértelműen alátámasztják.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelem a jelenlegi árszintnél magasabb egységáron történő támogatásba történő befogadásra irányul.

A Kérelmező az áremelési kérelmének indokaként a plazma készítmények előállításának egyre magasabb költségét és a piaci körülmények változását nevezte meg. A megnevezett indokok számszerű bemutatása nem történt meg.

Az elemzés során a komparátor technológiákkal szemben ár-összehasonlítást készített. A Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy a készítmény az európai országok közül hazánkban rendelkezik a legalacsonyabb termelői árral.

4.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzésben vizsgált eljárások bemeneti adatai a publikusan elérhető adatok alapján kerültek meghatározásra.

A Berinert készítmény esetén testtömegkilogrammonként 20 egységnyi hatóanyag felhasználást feltételez az akut roham jelentkezése esetén, ami egy átlagos 70 kg-os felnőtt esetén 1400 NE felhasználást jelent, míg 18 év alatti gyerekek esetében 978 NE alkalmazásával számolt. A Kérelmező megjegyzi, hogy egy átlagos beteg felhasználása 2-3 ampulla.

A Kérelmező egyedüli elérhető terápiaként értelmezi a Berinert készítményt terhes nők, illetve gyermekek várható esemény előtti rövid távú profilaktikus terápiája esetén, amely indikációk a komparátor hatóanyagok esetében nem elérhetők.

Az IMPACT2 vizsgálat eredményei alapján a Kérelmező feltételezi, hogy az esetek 1,1 %-ában szükséges a dózis ismétlése.

A Kérelmező megjegyzi, hogy az akut események kezelésében nincsenek jelentős különbségek a különböző terápiák között hatásosság szempontjából és kiemeli, hogy Berinert készítménnyel kapcsolatban 30 év tapasztalat áll rendelkezésre a HAE okozta rohamok kezelésében.

A Kérelmező Firazyr komparátor technológia esetén napi 30 mg szubkután injekció alkalmazását és 11 %-ban jelentkező dózis ismétlést vesz figyelembe. Ruconest terápia esetén a legfeljebb 84 kg-os felnőttek esetén 3500 NE, míg 84 kg-ot meghaladó testsúly esetén 4200 NE alkalmazását veszi számításba, dózis ismétlés szempontjából 10 % -os gyakoriságot feltételez.

A Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy HAE kezelésben a C1inhibitor pótlás mellett megjelentek új terápiás lehetőségek, valamint hosszú távú profilaxisához is rendelkezésre állnak készítmények, azonban mindezek ellenére nélkülözhetetlennek tartja a C1 inhibitorok pótlására szolgáló terápiák meglétét.

4.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Berinert 500 NE készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérvényezi kérelmében. Az áremelést követően a termék bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra, míg a napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne. A WHO DDD érték figyelembe vételével a Berinert 500 NE készítmény emelt termelői árával kalkulált napi terápiás költség meghaladja a Ruconest 2100 NE készítmény napi terápiás költségét, azonban alacsonyabbnak bizonyul a Firazyr 30 mg készítmény napi terápiás költségével szemben (1. táblázat).

1. táblázat A humán C1-észteráz-inhibitor gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK*
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (jelenlegi ár)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (kérelmezett ár)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés,* WHO DDD alapján

A Technológia-értékelő Főosztály elvégezte a kezelési költség számítását a kiszerelési veszteség figyelembevételével. Feltételezve egy 70 kg testtömegű felnőtt esetén Berinert 500 NE készítményből 3, Firazyr 30mg készítményből 1, míg Ruconest 2100 NE készítményből 2 kiszerelés szükséges az akut roham oldásához. Ezen megközelítés alkalmazása során a Berinert 500 NE kérelmezett termelői árat figyelembe véve XXX Ft kezelés költséget eredményezett rohamonként, amely meghaladja a komparátor technológiák kezelési költségeket (2. táblázat).

2. táblázat A humán C1-észteráz-inhibitor gyógyszerkészítményeinek készítmények kezelési költségei (veszteséggel számolva)

Terápia	Bruttó fogyasztói ár	Akut roham esetén alkalmazott dózis (70kg)	Felhasznált doboz	Kezelési költség
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (jelenlegi ár)	XXX Ft	1400 NE	3	XXX Ft
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (kérelmezett ár)	XXX Ft	1400 NE	3	XXX Ft
Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	30 mg	1	XXX Ft
Ruconest 2100 NE por oldatos injekcióhoz	XXX Ft	3500 NE	2	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

Figyelembe véve a kérelmezett termelői árat, a veszteség és dózis ismétlés lehetőségét, a Berinert 500 NE akut rohamonkénti kezelési költsége XXX Ft-nak adódik, amely a komparátor technológiák kezelési költségei alatt marad (3. táblázat).

3. táblázat A humán C1-észteráz-inhibitor gyógyszerkészítményeinek készítmények kezelési költségei (veszteséggel és dózis ismétléssel számolva)

Terápia	Bruttó fogyasztói ár	Felhasznált doboz	Dózis ismétlés	Kezelési költség
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (jelenlegi ár)	XXX Ft	3	1,1%	XXX Ft
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (kérelmezett ár)	XXX Ft	3	1,1%	XXX Ft

Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	1	11%	XXX Ft
Ruconest 2100 NE por oldatos injekcióhoz	XXX Ft	2	10%	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

A Kérelmező elvégezte a gyermek populáció (48,9 kg testtömeg) esetén alkalmazott Berinert 500 NE és Firazyr 30 mg készítmények alkalmazása során előálló terápiás költségek összevetését. A Berinert 500 NE készítmény alkalmazásával XXX Ft terápiás költséget, míg Firazyr készítmény alkalmazása során XXX Ft kezelési költséget számszerűsített.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a dózissiméltési arányok tényleges mértékének bizonytalansága a gyakorlatban, melyek befolyásolják az akut rohamoldások költségét, továbbá akár az elemzés konklúzióját is megváltoztathatják. A Ruconest esetén a dózissiméltési arány mindössze 0,2% volt Valerieva et al. 2021. áprilisában megjelent tanulmánya szerint⁸. Ezt figyelembe véve a kezelési költség XXX Ft-nak adódik, mely azonban alacsonyabb, mint a Berinert kérelmezett árán kalkulált költség. Ugyanakkor a Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy jelen szakvélemény összeállításának időszakában a Ruconest 2100 egység por és oldószer oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítmény támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/184/2021), melynek támogató döntése az elfogadott listaár függvényében befolyásolhatja az elemzés konklúzióját is.

További limitációt jelent a forgalmi várakozások bizonytalansága, következésképp a támogató döntés esetén előálló támogatás kiáramlás mértéke.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy a Ruconest esetén 2020.12.31-ig, míg a Firazyr esetén 2021.03.31-ig a finanszírozó és a készítmények forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai között támogatásvolumen-szerződések voltak érvényben (határérték+eredményességhez, és doboz+határérték+eredményességhez kötött).

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a költségvetési hatás becslését várható forgalmi adatok alapján készítette el. Az extrapolációkor 2012-2020 időszak alatt felírásra kerül készítmények forgalmi adatait használta fel. A Kérelmező 3150, 3450 és 3700 doboz forgalmat becsül 2021-2023 naptári évekre. A Kérelmező az extrapoláció módszertanát nem mutatta be.

A TéF megjegyzi, hogy a 2020 naptári év forgalmi adatai jelentősen magasabbnak bizonyultak a korábbi évek forgalmi adataihoz képest.

4. táblázat A gyógyszerkészítmények mentén tapasztalt forgalmak az elmúlt 4 évben

Dobozforgalom	2017. év	2018. év	2019. év	2020. év
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x	2 560	1 742	1 555	2 796
Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	430	1 259	1 840	1 955
Ruconest 2100 NE por oldatos injekcióhoz	198	311	1 007	455
Becsült kezelt rohamok száma:	1 321	1 850	2 628	2 890

Forrás: saját szerkesztés, publikusan elérhető gyógyszerforgalmak (NEAK, 2021.05.20.)

A Kérelmező megjegyzi, hogy 1,4 – 1,9 millió NE (2 800 - 3 800 doboz) Berinert folyamatos biztosítása nagymértékben csökkentené a jelenlegi Firazyr felhasználását. **A Technológia-értékelő Főosztály nem tartja megfelelően alátámasztottnak a feltételezést**, ugyanis 2020 naptári évben a Berinert forgalom jelentős emelkedése mellett a Firazyr forgalom is növekedést mutatott, míg a Ruconest forgalma jelentősen visszaesett.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a dobozforgalmi adatok alapján becsült akut rohamok száma az elmúlt 4 évben növekvő tendenciát mutatott. A 2019-es naptári évben hozzávetőleg 2 628 roham oldása, míg 2020 naptári évben 2 890 roham oldása valósult meg (4. táblázat).

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A társadalombiztosítási támogatási kérelem jelenlegi árszintnél magasabb egységáron történő támogatásba történő befogadásra irányul. A Berinert 500 NE készítmény jelenleg XXX Ft bruttó fogyasztói árral szerepel a gyógyszertörzsben. A kérelmezett termelői ár XXX Ft bruttó fogyasztói árat határoz meg (5. táblázat).

5. táblázat A humán C1-észteráz-inhibitor gyógyszerkészítményeinek készítmények doboz költségei

Terápia	Bruttó fogyasztói ár	Tb Támogatás
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (jelenlegi ár)	XXX Ft	XXX Ft
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x (kérelmezett ár)	XXX Ft	XXX Ft
Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft
Ruconest 2100 NE por oldatos injekcióhoz	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: saját szerkesztés

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező számolásában bemutat egy várakozásainak megfelelő piaci megoszlást, ahol a Berinert készítmény emelt egységáron értékesített, továbbá bemutat egy olyan piaci környezetet, ahol a Berinert készítmény nem elérhető, és ennek megfelelően a komparátor

készítmények között oszlik meg a kezelés iránti kereslet. A Kérelmező bemutatja, hogyha a Berinert készítmény elérhető a betegek számára, akkor XXX, XXX és XXX Ft a három készítmény mentén keletkezett bruttó költségvetési hatás. A Berinert nélküli piac esetén XXX forint az éves költségvetési hatás. Ebből fakadóan **a Kérelmező a Berinert készítmény piacon tartása esetén költségmegtakarítást kalkulál, ami a vizsgált három év alatt XXX forint.**

A Technológia-értékelő Főosztály elvégezte a költségvetési hatás becslést, figyelembe véve a 2020. naptári évben tapasztalt gyógyszerkészítmények mentén tapasztalt forgalmakat és arányokat, illetve további +10% és +20%-os piaci növekedést feltételezve.

6. táblázat A gyógyszerkészítmények forgalmi előrejelzése

Dobozforgalom	2020. év	+10%	+20%
Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x	2 796	3 076	3 355
Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	1 955	2 151	2 346
Ruconest 2100 NE por oldatos injekcióhoz	455	501	546
Becsült kezelt rohamok száma:	2 890	3 180	3 468

Forrás: saját szerkesztés

A 2020. naptári évben a humán C1-észteráz-inhibitor gyógyszerkészítményeinek mentén keletkező társadalombiztosítási támogatás XXX forintnak adódott, ebből XXX forint rendelhető Berinert 500 NE készítmény forgalmához (7. táblázat). Abban az esetben, ha a 2020-ban tapasztalt piaci környezet valósul meg a támogató döntés követő első évben, a Berinert 500 NE készítmény áremelése hozzávetőleg XXX Ft nettó költségvetési hatást jelentene.

A korábbi évek tapasztalatai alapján nem kizárható, hogy az érintett indikációban felhasznált készítmények forgalma növekvő tendenciát mutat, ezért feltételezve az adott években a +10%, illetve +20%-os növekedés (a komparátor technológiák piacirészesedésének arányos növekedését megtartva), a Berinert készítmény áremelése következtében XXX és XXX Ft nettó költségvetési hatás keletkezik (7. táblázat).

A Technológia-értékelő Főosztály becslése szerint a támogató döntést követő 3 évben a Berinert 500 NE készítmény áremelése **XXX forint nettó költségvetési hatást** jelenthet a finanszírozó számára.

7. táblázat Bruttó költségvetési hatás a készítmények mentén (TéF forgalmi becslés alapján)

Költségvetési hatás	BERINERT jelenlegi áron	BERINERT emelt áron	FIRAZYR	RUCONEST
2020 forgalom	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
+10%	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
+20%	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: saját szerkesztés



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a forgalmi várakozások bizonytalansága, következésképp a támogató döntés esetén előálló támogatás kiáramlás mértéke. További limitációnak tekinthető a dózisméltési arányok tényleges mértékének bizonytalansága a gyakorlatban, amely akár az elemzés konklúzióját is megváltoztathatják

7. Nemzetközi kitekintés

A kérelmezett készítményt a nemzetközi HTA-irodák a HAS kivételével nem értékelték, ez utóbbi a készítmény 2019-es újraértékelésekor „mérsékelt klinikai hozzáadott érték” (ASMR V) miatt a gyógyszert nem ajánlotta.

8. Konklúzió

A készítmény hatásossága, biztonságossága bizonyított, gyermekek és várandósok esetén egyedüli elérhető terápia.

A Kérelmező a Berinert 500 NE készítmény termelői árának XXX %-os emelését a plazma készítmények előállítási költségének növekedésével és a piaci körülmények változásával indokolta. A Kérelmező a Berinert készítmény piacon tartása esetén XXX Ft megtakarítást becsült. A megtakarítás vagy az esetleges támogatáskiáramlás becslését a készítmények jövőbeni forgalmi viszonyaira vonatkozó bizonytalanságok terhelik, melyek a nettó költségvetési hatást jelentősen befolyásolják.

Referenciák

- ¹ A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve allergológiai krízis állapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditár angioneurotikus oedemadiagnosztikájáról és kezeléséről (1. módosított változat), 2010
- ² Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 11, 5 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>
- ³ Katelaris, CH: Acute Management of Hereditary Angioedema Attacks. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):541-556
- ⁴ Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2)., *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 May;6(3):327-34
- ⁵ Zanichelli A, Mansi M, Azin GM et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2015 Dec;70(12):1553-8.
- ⁶ Frederici C, Perego F, Borsoi L et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*, 30 Jul 2018, 8(7):e022291
- ⁷ Bork K, Bernstein JA, Maching T et al. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attack of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med.* 2016 Apr;50(4):567-80.
- ⁸ Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry. *World Allergy Organ J.* 2021;14(4):100535. Published 2021 Apr 22. doi:10.1016/j.waojou.2021.100535