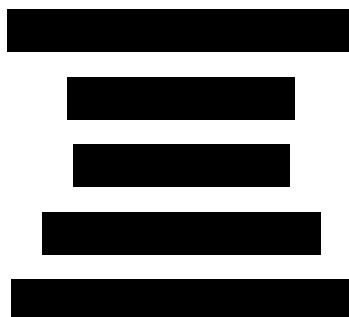




Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy)

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	██████████ ██████	█████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████ ██████	█████	████████████████████ ████████████████████
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	████████████████████ ████████████████████		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	5
STESZCZENIE.....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	10
2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO	11
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO	12
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO.....	14
2.5. ROKOWANIE	17
2.6. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO.....	18
2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO.....	20
2.8. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	26
2.9. DZIEDZICZNY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA.....	34
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	36
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	36
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	37
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	39
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	40
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO	40
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	40
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	41
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	43
7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU ..	43
7.2. SUGEROWANA CENA PRODUKTU FIRAZYR® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI	45
7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	46
8. BIBLIOGRAFIA	48
9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW	55
10. ANEKS	56
10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	56
10.2. DODATKOWE TABELI I SCHEMATY	60

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACE	ang. <i>angiotensin converting enzyme</i> ; Konwertaza angiotensyny
AE	ang. <i>angioedema</i> ; Obrzęk naczynioruchowy
amp.	Ampułka
amp.-strz.	Ampułko-strzykawka
AHRO	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCIA	ang. <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i> ; Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Alergologii Australii i Oceanii
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
C1 INH	ang. <i>C1 inhibitor</i> ; Inhibitor składowej C1 kaskady dopełniacza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHAEN	ang. <i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Dziedziczny Obrzęk Naczynioruchowy
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CSACI	ang. <i>Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology</i> ; Kanadyjskie Stowarzyszenie Alergii i Immunologii Klinicznej
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> ; Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej
EBM	ang. <i>evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
fiol.	Fiolka
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
HAEA	ang. <i>US Hereditary Angioedema Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Dziedzicznego Obrzęku Naczynioruchowego
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAWK	ang. <i>Hereditary Angioedema International Working Group</i> ; Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Obrzęku Naczynioruchowego
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
nd.	Nie dotyczy

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>patient, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
rhC1INH	ang. <i>recombinant C1-inhibitor</i> ; Rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SGBA	ang. <i>Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema</i> ; Hiszpańska Grupa Analityczna ds. Bradykininy Indukowanego Obrzęku Naczynioruchowego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SSACI	ang. <i>Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Alergologii i Klinicznej Immunologii
USG	ang. <i>ultrasonography</i> ; Ultrasonografia
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> ; Światowa Organizacja Alergii
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz leków refundowanych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30].
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr[®], roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) [10].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*; HAE) powodowanym niedoborem inhibitora C1 esterazy,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr[®], roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), którymi będą: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) oraz konestat alfa (Ruconest[®]),

(O) wyniki zdrowotne oceniane w niniejszej analizie obejmują: czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia, czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, czas potrzebny do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia w określonych interwałach

czasowych, konieczność zastosowania terapii ratunkowej, a także bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji mierzone ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Obrzęk naczynioruchowy jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. To choroba wywołana brakiem (typ I – 85% przypadków [13]) lub niedoborem (typ II – 15% przypadków [13]) inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [5], [13], [51]. Niedobór lub dysfunkcja inhibitora C1 esterazy przyczynia się do niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza [41], a także destabilizacji innych kaskad enzymatycznych m.in. układ krzepnięcia i fibrynolizy. Niedobór inhibitora C1 powoduje wadliwą, niepohamowaną aktywację systemu kalikreina-kinina, co z kolei wywołuje wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych [10], [114]. Charakterystycznymi objawami obrzęku naczynioruchowego są ostre napady powoli narastającego obrzęku, pojawiające się z różną częstością i nasileniem [14], występujące w tkance podskórnej oraz podśluzówkowej i obejmujące takie części organizmu jak: twarz, dłonie, stopy, narządy płciowe, tułów, błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz przewód pokarmowy [14], [51]. Poważnym zagrożeniem wynikającym z występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego są napady obrzęku krtani, mogące prowadzić do zamknięcia dróg oddechowych i stanowiące wówczas stan bezpośredniego zagrożenia życia [96]. Częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego szacowana jest na 1:100 000 osób w Europie, zatem klasyfikowany jest on jako choroba rzadka [75], [93], [94]. Do maja 2012 rok w Polsce zdiagnozowanych i leczonych było 232 chorych (w tym 219 objawowych i 13 bezobjawowych przypadków) w wieku od 4 do 85 lat (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym, Panią prof. Obtułowicz), co odpowiada definicji choroby ultrazadkiej [92]. Na podstawie danych przedstawionych na stronie Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynika, że w Polsce rejestrowanych jest ponad 240 przypadków HAE, w tym 52 przypadków

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



występujących u dzieci i młodzieży do 18 roku życia z ponad 100 rodzin (dane na rok 2012) [71]. Polski rejestr HAE jest prowadzony od wielu lat w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJCM w Krakowie. Obejmuje on także 10 przypadków napadu obrzęku u dzieci leczonych w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie oraz 6 przypadków HAE u osób dorosłych leczonych w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergologii Uniwersytetu Łódzkiego [71].

Ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®) to selektywny, kompetencyjny antagonist receptoru bradykininy typu 2. Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający pięć aminokwasów niebiałkogennych [10]. U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym występuje wysokie stężenie bradykininy, która powoduje typowe objawy reakcji zapalnej, w tym m.in. obrzęk tkanki. Substancja czynna produktu leczniczego Firazyr® - ikatybant - blokuje receptory, do których przylączyła się bradykinina, przez co hamuje jej działanie, przyczyniając się do ustąpienia objawów choroby. W związku z zakwalifikowaniem HAE jako choroby rzadkiej **produkt leczniczy Firazyr® (ikatybant) uznany został w dniu 17 lutego 2003 roku za lek sierocy** [11], [12]. **Produkt leczniczy Firazyr® umożliwia samodzielne podanie leku przez chorego w domu bez konieczności hospitalizacji.** Zidentyfikowane badania [151]–[156] **potwierdzają skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa ikatybantu podawanego samodzielnie przez chorego w warunkach domowych. Możliwość podawania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpłynęła na poprawę jakości życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych** [151]–[156]. Ponadto, do porównania do koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z ludzkiego osocza **stosowanie ikatybantu będącego syntetycznym decapeptydem, nie wiąże się z ryzykiem przeniesienia wirusów** [10], [17].

Aktualnie (listopad 2014 rok) brak jest polskich wytycznych z zakresu farmakologicznego leczenia chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej opracowane

przez *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) w 2010 roku [2], [5], zalecają stosowanie oncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert® P) oraz konestatu alfa (Ruconest®), z kolei ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®) zalecany jest jedynie w przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy. Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) z 2010 i 2012 roku [3], [145], *US Hereditary Angioedema Association* (HAEA) z 2012 roku [126], a także *World Allergy Organization* (WAO) z roku 2012 [118] zalecają podawanie ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy, z kolei hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema*) z 2011 roku [7], [8], *Hereditary Angioedema International Working Group* (HAWK) z roku 2014 [116], zalecają podawanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®), koncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert® P) oraz konestatu alfa (Ruconest®) w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [6].

Według wyników badania kwestionariuszowego [112] oraz w oparciu o dane z publikacji [99], [101], aktualna praktyka kliniczna leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 opiera się na podawaniu inhibitora C1 esterazy [112]. Obecnie w Polsce refundowanymi preparatami z tej grupy leków są: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert®) oraz konestat alfa (Ruconest®) [29]. Powszechnie stosowany jest produkt leczniczy Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) [112].

Za odpowiedni komparatory (technologie opcjonalne) dla ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) **wybrano koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz konestat alfa (Ruconest®).**

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (ikatybant), a wybranymi komparatorami (inhibitor C1 esterazy oraz konestat alfa) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań

klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

Do chwili obecnej (listopad 2014 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych **nie wydali żadnych stanowisk lub rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®) [31].

Agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC (2012) [33], francuska HAS (2012) [38], (2014) [139], szkocka SMC (2012) [43], walijska AWMSG (2012) [47] oraz kanadyjska CADTH (2014) [136] wydały pozytywne opinie w sprawie zastosowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w analizowanym wskazaniu. Z kolei pozostałe zagraniczne agencje HTA brytyjska NICE [37], niemiecka IQWiG [42] oraz szwedzka SBU [50], nie wydały opinii (pozytywnej lub negatywnej) w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w analizowanym wskazaniu (listopad 2014 rok).

**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W chwili obecnej (listopad 2014 roku) finansowanie ze środków publicznych leków stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lista A 1), w grupie limitowej: 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konstata alfa oraz 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ludzki inhibitor C1 esterazy.

Substancje współfinansowane w powyższych grupach limitowych wydawane są pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania ikatybantu w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Firazyr®, ikatybant w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym
- 2.1. Opis problemu zdrowotnego - definicja



- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ikatybantu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ikatybant, produkt leczniczy Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stanowią dorośli chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*; HAE) wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy [10].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*; HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie (dziedziczenie autosomalne dominujące), wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [5], [51], [114]. Niedobór lub dysfunkcja inhibitora C1 esterazy przyczynia się do niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza [41], a także destabilizacji innych kaskad enzymatycznych m.in. układ krzepnięcia i fibrynolizy. Niedobór inhibitora C1 powoduje wadliwą, niepohamowaną aktywację układu kalikreina-kinina z nadprodukcją bradykininy będącej mediatorem odpowiedzialnym za wzrost przepuszczalności naczyń, co z kolei skutkuje powstawaniem miejscowych obrzęków [114].

Obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) jest zwykle definiowany jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń i przenikaniem białek oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego) [52]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem o charakterze nawracającym, napady pojawiają się w różnych odstępach czasu u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki [13].

2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

Obrzęk naczynioruchowy może przebiegać: z pokrzywką – **postać kliniczna alergiczna lub niealergiczna** (stanowi około 40–50% wszystkich obrzęków) lub bez pokrzywki – **postać kliniczna wrodzona lub nabyta** [53]. Postać kliniczna wrodzona i nabyta obrzęku naczynioruchowego jest związana z niedoborem inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowym funkcjonowaniem. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zwykle objawia się w 2. dekadzie życia, ale bywa rozpoznawany w każdym wieku i często występuje rodzinnie, natomiast nabyty obrzęk naczynioruchowy objawia się zwykle w 4. dekadzie życia lub później w przebiegu chorób układowych (np. toczeń rumieniowaty układowy, choroby limfoproliferacyjne) lub na skutek produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy [54], [55].

Ze względu na główne przyczyny, które wywołują ataki obrzęku naczynioruchowego, zaproponowano następujący ich podział, który został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego oraz główne przyczyny wystąpienia ataków obrzęku naczynioruchowego [55], [116].

Klasyfikacja	Przyczyna
Alergiczny (często z towarzyszącym świądem lub pokrzywką)	Leki, pokarmy, alergeny, użądlenia owadów, związki małowcząsteczkowe (różnego pochodzenia)
Anafilaktyczny (pseudoalergiczny)	Pokarmy zawierające wysoki poziom amin wazoaktywnych (truskawki, pomidory, krewetki), związki małowcząsteczkowe (różnego pochodzenia)
Związany z degranulacją komórek tłuszcznych	Leki/ czynniki uwalniające histaminę (tzw. histaminoliberatory)
Dziedziczny	Niedobór inhibitora C1 esterazy
Dziedziczny, z prawidłowym inhibitorem C1 i mutacją czynnika XII (ang. <i>factor XII of hereditary angioedema</i>; FXII-HAE)	Niewiadome pochodzenie
Nabyty związany z inhibitorami C1 esterazy	Niedobór inhibitora C1 esterazy
Związany z inhibitorami ACE	Inhibitory ACE
Indukowany czynnikami fizycznymi	Słońce, woda, temperatura, ucisk, wibracja
Indukowany infekcją	Wirusy, bakterie, pasożyty, grzyby
Autoimmunizacyjny	Antygeny obce lub własne
Związany z zaburzeniami hormonalnymi	Różne przyczyny
Idiopatyczny przewlekły	Różne przyczyny
Idiopatyczny histaminowy	Ciągłe podawanie leków przeciwhistaminowych
Idiopatyczny niehistaminowy	Różne przyczyny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

Możemy wyróżnić trzy typy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Typ I (85% chorych [13]), który charakteryzuje się obniżonym poziomem inhibitora C1 esterazy we krwi (około 5–30% wartości prawidłowych) [15], [56] równoległe z defektem funkcji tego enzymu [41]. W typie II (15% chorych [13]) stężenie inhibitora C1 esterazy w surowicy krwi jest prawidłowe lub nieznacznie zwiększone, niemniej jego aktywność jest znacznie upośledzona [15], [41], [56]. Typy I i II HAE związane są również mutacją genu *SPRING1*, który koduje inhibitor C1 esterazy. Około 20–25% nowych mutacji

tego genu jest odpowiedzialnych za wystąpienie I i II typu choroby [118]. Typ III, tzw. estrogenozależny, występuje u kobiet i charakteryzuje się prawidłowym stężeniem i funkcją inhibitora C1 esterazy [58]. Wykazano, że typ III jest zależny od estrogenów, a gen którego mutacje mogą powodować wystąpienie tego typu choroby pozostaje nieznany, chociaż podejrzewa się, że może być on zlokalizowany na chromosomie X [59]. Choroba ta dziedziczona jest jako cecha dominująca wśród członków rodziny płci żeńskiej, przy czym nie stwierdzono w tych przypadkach nieprawidłowości dotyczących układu kinino-twórczego czy układu komplementu. Przypuszcza się, że zasadniczą rolę w tej odmianie obrzęku odgrywa wysokie stężenie estrogenów wpływające na obniżenie aktywności inhibitora, wzrost aktywności czynnika XII i spadek degradacji bradykininy [41], [118]. U części kobiet, u których zdiagnozowano obrzęk naczynioruchowy, pierwsze objawy choroby pojawiły się po rozpoczęciu stosowania doustnej antykoncepcji lub podczas ciąży, a i ataki występowały znacznie częściej w tych właśnie okresach. U chorych z III typem HAE występowanie obrzęków stwierdza się częściej w rejonie twarzy [59]. W ostatnich latach opisano też przypadki napadów obrzęków naczynioruchowych, które charakteryzowały się prawidłowym stężeniem i funkcją inhibitora C1 esterazy, i które wystąpiły wśród mężczyzn w trzech rodzinach w Niemczech oraz w jednej rodzinie we Francji. W przypadkach tych wykazano wzrost aktywności i polimorfizm genu czynnika XII krzepnięcia. Ten typ został uznany za nową odmianę schorzenia i jest klasyfikowany jako typ IV lub odmianę typu III. Sposób jego dziedziczenia pozostaje nieznany [60], [118].

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

Obrzęk naczynioruchowy jest chorobą dziedziczną w sposób dominujący autosomalny. U jej podstaw leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1 INH), który występuje w surowicy krwi białka z grupy alfa-2-glikoprotein o silnym działaniu hamującym w stosunku do składowych C1r i C1s układu dopełniacza. Inhibitor ten jest jedynym, naturalnym inhibitorem początkowej fazy kaskady dopełniacza, wytwarzanym przez wątrobę, megakariocyty, oraz monocyty [13], [63].

Niedobór inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowe funkcjonowanie powodują niekontrolowaną aktywację układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy [13], jak również mogą hamować aktywność: czynnika Hagemana, czynnika IXa, plazminy, kalikreiny i kinin. W przypadku niedoboru inhibitora C1 esterazy dochodzi do degranulacji komórek tucznych, wydzielania mediatorów (zwłaszcza bradykininy) odpowiedzialnych za rozszerzenie naczyń żylnych i włosowatych w głębszych warstwach skóry i tkanki podskórnej, czego wynikiem jest powstanie obrzęków bez rumienia i świądu [63]. Aktywacja układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy wywołuje charakterystyczne objawy choroby: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha i ostre obrzęki górnych dróg oddechowych, które mogą stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia [13].

Większość przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego występuje rodzinie, wtedy mutacja genu dla inhibitora C1 esterazy jest przekazywana z pokolenia na pokolenie. Jednak, około 20–25% przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego stanowią jego nowe mutacje [53], [61], [119]. Gen kodujący inhibitor C1 esterazy jest zlokalizowany na chromosomie 11. [53], [61]. W Aneksie (rozdział 10.2) do niniejszego opracowania przedstawiono szczegółowo hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego (schemat 2).

Napad obrzęku naczynioruchowego pojawia się zwykle niespodziewanie [120], chociaż zauważono również, że może on być wywołany między innymi przez: ucisk tkanek, infekcje, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, miesiączkę, narażenie na wysoką lub niską temperaturę [51], stres, traumatyczne przeżycia [59], czy urazy tkanek (szczególnie w przypadku leczenia stomatologicznego – nawet 50% przypadków) [57]. U kobiet w ciąży zauważono zwiększoną częstotliwość napadów [120]. Pojawienie się objawów choroby mogą również powodować czynniki endogenne na skutek aktywacji układu dopełniacza. Dotyczy to głównie ognisk zapalnych w organizmie tj.: zapalenia migdałków i zatok, ropnych zmian skórnych czy próchnicy zębów. Urazy jamy ustnej spowodowane zabiegami stomatologicznymi wywołują szczególnie często ataki obrzęku w obrębie dróg oddechowych. Przeziębienia i grypa także mogą spowodować wystąpienie ataków [120]. Wykazano, również, że ataki w obrębie przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych bakterią *Helicobacter pylori*, zatem można przypuszczać, iż niektóre patogeny także mogą indukować powstawanie obrzęku [62].

W tabeli poniżej omówiono przyczyny dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w zależności od czterech, wyróżnionych w literaturze naukowej typów tego schorzenia.

Tabela 2. Przyczyny czterech wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [13], [51], [60].

Typy obrzęku naczynioruchowego	Częstość występowania schorzenia	Płeć	Poziom inhibitora C1 esterazy	Aktywność inhibitora C1 esterazy	Dziedziczenie
Typ I	85%	Kobiety i mężczyźni	5–30% normy	Brak lub zmniejszona	Autosomalnie dominująco
Typ II	15%	Kobiety i mężczyźni	Normalny	Brak lub zmniejszona	Autosomalnie dominująco
Typ III	Pojedyncze przypadki	Kobiety	Normalny	Normalna	Prawdopodobnie związane z chromosomem X
Typ IV*	Pojedyncze przypadki	Mężczyźni	Normalny	Normalna	Nieznane

*klasyfikowany również jako odmiana typu III.

W I i II typie obrzęku naczynioruchowego niedobór inhibitora C1 esterazy jest obecny od chwili urodzenia; jednak warto podkreślić, że odnotowano tylko kilka przypadków pacjentów

z okołoporodowym obrzękiem naczyń ruchowym [14]. Do tej pory nie wyjaśniono, dlaczego objawy choroby pojawiają się po kilku latach życia dziecka, a potem występują napadowo z różną częstością, pomimo stale niskiego stężenia inhibitora C1 esterazy. Objawy choroby ujawniają się zwykle pod koniec pierwszej dekady życia lub w okresie pokwitania [14]. Około 40% osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym doświadcza pierwszych objawów choroby przed ukończeniem 5. roku życia, a 75% pacjentów przed ukończeniem 15 lat [57]. Objawy tej choroby mogą również przez wiele lat pozostawać niezauważone, mimo iż w badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmniejszone stężenie oraz mniejszą aktywność inhibitora C1 esterazy. Pomimo istnienia niedoboru inhibitora C1 esterazy w nielicznych przypadkach napady obrzęku nie pojawiają się do końca życia [61], [64]. Nasilenie i częstość występowania objawów obrzęku naczyń ruchowego maleje z wiekiem i może zupełnie ustąpić około 70.–80. roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i częstość występowania ataków różnią się między poszczególnymi chorymi; u niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, a u innych raz na kilka lat [51]. Typ III obrzęku naczyń ruchowego pojawia się zwykle w wieku dojrzałym, w drugiej dekadzie życia lub później [59]. W typie tym objawy choroby pojawiają się często w okresie ciąży, w okresie pokwitania lub w wyniku przyjmowania doustnych leków antykoncepcyjnych, co jest najprawdopodobniej związane ze wzrostem stężenia estrogenów [60].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

W przypadku pacjentów chorujących na dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy dużym problemem pozostaje nadal nieprawidłowa diagnoza lub wręcz jej brak. Często większość przypadków obrzęków naczyń ruchowych okazuje się być tylko reakcją alergiczną nie związaną z niedoborem inhibitora C1 esterazy. Do diagnozy różnicowej konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych [120].

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego typu I i II jest oparte o kryteria laboratoryjne oraz kryteria kliniczne rozpoznawane w trakcie wywiadu i badania przedmiotowym pacjenta w okresie napadu charakterystycznego obrzęku podskórnego lub narządów wewnętrznych (tzw. duże kryteria kliniczne). Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego możliwe jest w przypadku obecności przynajmniej jednego dużego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego [14]. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy typu I i II przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II [14], [73], [116].

Rodzaj kryteriów		Objawy
Kryteria kliniczne	Duże	Podskórny niezapalny obrzęk naczynioruchowy, nawracający, samoograniczający się, bez pokrzywki, utrzymujący się ponad 12 godzin.
		Samoustępujący ból brzucha bez przyczyny organicznej, nawracający i często utrzymujący się ponad 6 godzin.
		Nawracający obrzęk krtani.
	Małe	Napady obrzęku naczynioruchowego, bóle brzucha i obrzęk krtani w rodzinie.
Kryteria laboratoryjne		Poziom inhibitora C1 esterazy w surowicy <50% normy w dwóch kolejnych oznaczeniach w okresie bezobjawowym i w wieku >1. roku życia.
		Aktywność inhibitora C1 esterazy w surowicy <50% normy w dwóch kolejnych oznaczeniach w okresie bezobjawowym i w wieku >1. roku życia.
		Mutacja w genie inhibitora C1 esterazy zmieniająca syntezę białka i/lub aktywność.

Rozpoznanie typu III dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest trudne, zwłaszcza jeśli wywiad rodzinny jest ujemny (pierwszy przypadek tej choroby w rodzinie), a choroba objawia się obrzękiem krtani lub ostrymi objawami brzuszными. Diagnoza typu III wymaga badań genetycznych lub specjalistycznych badań układu krzepnięcia w okresie remisji i objawów choroby [15], [64], [73].

Obniżenie aktywności lub zaburzenia funkcji inhibitora C1 esterazy, połączone zwykle z obniżeniem poziomu składowej C4 układu dopełniacza decyduje o rozpoznaniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II. Testem przesiewowym wykonywanym w celu rozpoznania wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest oznaczenie zarówno stężenia składowej C4, jak i C1 [66]. Na istnienie choroby wskazuje zmniejszenie stężenia frakcji C4 dopełniacza zarówno w okresie bezobjawowym, jak i w okresie wystąpienia objawów. Do rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego konieczne jest zmniejszenie wartości tych parametrów poniżej 50% dolnej granicy normy [14]. Nie zaleca się badania dzieci z dziedzicznym czynnikiem ryzyka (matka lub ojciec z HAE) natychmiast po urodzeniu, ponieważ wyniki badań mogą być fałszywe. Dopiero po urodzeniu poziom białka i inhibitora C1 normuje się. Inhibitor C1 esterazy odpowiada zazwyczaj 62–70% wartości osób dorosłych. Poziomy normują się w około 0,5.–1. roku po urodzeniu [118].

Należy mieć na uwadze, że rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego może okazać się trudne, jeśli jego napady dotyczą tylko tkanek wewnętrznych. Najczęściej są to napadowe kilkudniowe obrzęki krtani oraz błony śluzowej przewodu pokarmowego (jelit), które stanowią przyczynę bólów brzucha o różnej lokalizacji, wymiotów czy biegunek. Rzadziej mogą to być również napady padaczkopodobne, zaburzenia napadowe wzroku czy obrzęki dróg moczowych z przejściowym krwiomoczem [14]. W związku z powyższym ważne jest, aby w przypadku nawracających obrzęków krtani i napadów dolegliwości brzusznych (które pojawiają się bez uchwytnej przyczyny) skłaniać się w kierunku diagnostyki laboratoryjnej.

Obrzęki naczynioruchowe narastają wolno (przez 12–36 godzin), po czym ustępują samoistnie w ciągu 3–5 dni [14]. Część chorych zgłasza objawy zapowiadające napad, do których można zaliczyć: uczucie rozbicia, złe samopoczucie, senność, ból głowy, nudności, biegunki [26], [64]. Szacuje się, że więcej niż jeden napad w miesiącu występuje u 30% chorych, u 40% chorych 6–11 napadów rocznie, a około 5% przypadków choroby pozostaje bezobjawowa przez całe życie (mimo niskiego stężenia inhibitora C1 esterazy i obserwowanych zaburzeń jego aktywności) [65], [67]. Ciężkie do właściwego rozpoznania są ataki bólu brzucha. Często diagnozowane są one jako atak wyrostka robaczkowego, niedrożność jelit, choroby zapalne jelit czy zapalenie pęcherzyka żółciowego. W rezultacie, wielu pacjentów przechodzi niepotrzebny zabieg na jamie brzusznej przed rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [119].

Ostre napady, wolno narastającego obrzęku, pojawiające się z różną częstością i nasileniem [14], występujące w tkance podskórnej oraz podśluzówkowej i obejmujące takie organy jak: dłonie, stopy, twarz, narządy płciowe, tułów, błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz przewód pokarmowy (powodujące okresowe bóle brzucha lub objawy ostrego brzucha) to charakterystyczne objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [14], [51].

Najczęstsze miejsca tworzenia się obrzęku to: powieki, wargi, błona śluzowa jamy ustnej [52], kończyny górne i dolne oraz genitalia [54]. Z kolei obrzęki rzadko zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym (powodując napadowe silne bóle i zawroty głowy, senność, zmiany nastroju, drgawki) czy w okolicach serca (odczuwane dolegliwości imitują bóle wieńcowe) [63]. **Epizody obrzęku górnych dróg oddechowych (w błonie śluzowej nosa, gardła, krtani) mogą prowadzić do niewydolności oddechowej i stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia** [51], [63]. W dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (w odróżnieniu od innych typów obrzęków) nie występują takie objawy jak: ból, rumień, świąd czy zmiany pokrzywkowe, a pojawienie się objawów obrzęku nie ma związku z działaniem żadnego alergenów [14], [51].

W większości przypadków osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (około 80%) stwierdza się występowanie podobnych objawów u innych członków rodziny. U 15–20% pacjentów wywiad rodzinny jednak jest negatywny, a badania laboratoryjne nie wykazują odchyleń od normy poziomu i aktywności inhibitora C1 esterazy u rodziców, dziadków i rodzeństwa, sugerując pojawienie się defektu białkowego (mutacji genu kodującego inhibitor C1 esterazy) u chorego po raz pierwszy w rodzinie [14].

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy różnicować z:

- nabytym obrzękiem naczynioruchowym [27], [74],
- obrzękiem alergicznym,
- obrzękiem indukowanym lekami,
- zapaleniem tkanki podskórnej, np. w przebiegu róży,
- obrzękami w przebiegu zaburzeń endokrynych (np. choroby tarczycy),
- zespołem Melkersona i Rosenthala, w którym obrzęk lokalny tkanki ma zwykle stały charakter,
- pokrzywką kontaktową [14].

W przypadku napadu obrzęku błon śluzowych dróg oddechowych czy jelit lub obrzęku tkanek narządów wewnętrznych konieczne jest różnicowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z innymi przyczynami dysfunkcji tych narządów [14].

Międzynarodowe wytyczne postępowania w diagnozie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II i III przedstawiono w Aneksie (rozdział 10.2) do niniejszego opracowania (schemat 1).

2.5. ROKOWANIE

Poważnymi zagrożeniami związanymi z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani, występujące zwłaszcza u chorych w przypadku pierwszego ataku choroby [96] i w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia [98]. **Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanymi z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się na 15–33%.** Stosunkowo duża śmiertelność związana wynika z nawracającego charakteru ataków oraz braku możliwości przewidzenia ich natury [67], [68]. Na przebieg choroby i poprawę rokowania u chorych może wpłynąć wczesne rozpoznanie choroby [95]. Inne zagrożenia, które są również związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym to: nieprawidłowe rozpoznanie bólu brzucha i przeprowadzenie niepotrzebnych interwencji medycznych [97], [117] czy powikłania związane z leczeniem (działania niepożądane po podawaniu androgenów [26], infekcje po stosowaniu preparatów krwiopochodnych [5]). Ponadto, częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych atakach choroby może prowadzić do uzależnienia. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również z obniżeniem jakości życia chorych [83]. Obrzęki dłoni i stóp mogą być bardzo wyniszczające, obrzęki brzucha związane są zwykle z silnym bólem, a obrzęki twarzy mogą być szpecące. Chorzy z obrzękiem naczynioruchowym są bardziej narażeni na wystąpienie depresji; 42,5% pacjentów wykazuje co najmniej łagodne objawy depresji [83]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również ze stosunkowo dużą liczbą hospitalizacji [84]. Napady obrzęku naczynioruchowego zazwyczaj są przyczyną ograniczenia normalnego funkcjonowania pacjentów na 20–100 dni rocznie (w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania) [83].

W badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych w trakcie 2 lat (2006–2007 rok) odnotowano 5 040 wizyt związanych z wystąpieniem ostrego obrzęku u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, 3 096 wizyt zakończyło się hospitalizacją chorych, a 3 pacjentów (0,1%) zmarło [67]. Przed rozwojem skutecznej terapii leczenia, śmiertelność z powodu obrzęku naczynioruchowego wynosiła 20–30% [117].

2.6. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W POLSCE

W Polsce nie przeprowadzono badań epidemiologicznych w tym zakresie i częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie jest znana [72]. Do maja 2012 rok w Polsce zdiagnozowanych i leczonych było 232 chorych (w tym 219 objawowych i 13 bezobjawowych przypadków) w wieku 4–85 lat (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym, Panią prof. Obtulowicz). Na podstawie danych przedstawionych na stronie Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynika, że w Polsce rejestrowanych jest ponad 240 przypadków w tym 52 przypadków dzieci i młodzieży do 18. roku życia z ponad 100 rodzin (dane na rok 2012). Polski rejestr HAE jest prowadzony od wielu lat w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przy ul. Śniadeckich 10 w Krakowie. Obejmuje on także 10 przypadków dzieci leczonych w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie oraz 6 przypadków HAE osób dorosłych leczonych w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergologii Uniwersytetu Łódzkiego. Liczba chorych w Polsce jest szacowana w szerokich, ze względu na skąpe dane epidemiologiczne, w granicach: 800–1300 przypadków według danych Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym. Ponadto, według danych Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym jedynie około 240 osób jest zdiagnozowanych i leczonych. Uważa się, że szacunki dotyczące diagnozy schorzenia są bardzo zaniżone ze względu na fakt, iż wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie przeszła dotychczas wystarczająco silnego napadu, który pozwalałby na jednoznaczną diagnozę choroby albo błędnie zinterpretowano istniejące objawy (co wiąże się ze złym zdiagnozowaniem chorego) [71].

Przy Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przy ul. Śniadeckich 10 w Krakowie funkcjonuje również Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym [71], [72]. Ośrodki kliniczne zajmujące się rozpoznaniem i leczeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, przedstawiono w tabeli w Aneksie (rozdział 10.2) do niniejszego opracowania.

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO NA ŚWIECIE

Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy występuje rzadko; częstość jego występowania szacuje się na średnio 1:10 000 do 1:50 000 osób [5], [56], [113], [114], [115], a według niektórych autorów nawet 1:150 000 osób [68], [113]. Według przeglądu literatury opublikowanego w maju 2011 roku przez specjalistów z czterdziestu krajów europejskich, **częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego w Europie szacowana jest na 1:100 000 osób** [75].

W Europejskim Rejestrze Wrodzonego Obrzęku Naczyńioruchowego w 2006 roku zarejestrowanych było 1 168 pacjentów z 527 rodzin z 10 krajów europejskich [70], jednakże populacja pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym jest szacowana na 11 600 osób [82], [114]. Liczbę pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym w różnych krajach Europy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba zdiagnozowanych przypadków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego w poszczególnych krajach europejskich (dane z lat 2004–2009) [76], [77], [78], [79], [80], [81].

Kraj	Liczba pacjentów
Szwajcaria	150
Niemcy	1 200
Hiszpania	444
Szwecja	100
Francja	1200
Włochy	500

Częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego nie jest związana z rasą ani z grupą etniczną [5], [69]. Wydaje się także, że częstość występowania obrzęku naczyńioruchowego typu I i II nie jest związana z płcią pacjentów [51], [69], chociaż niektórzy autorzy zauważają, że kobiety stanowią około 60% chorych [57]. Kobiety mają również więcej poważniejszych ataków choroby [117]. Typ III występuje jedynie u kobiet, natomiast obrzęki typu IV raportowano dotychczas tylko u mężczyzn [68]. Niedobór inhibitora C1 esterazy obecny jest od urodzenia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym, jednak niewiele jest przypadków wystąpienia okołoporodowego obrzęku naczyńioruchowego. Objawy zazwyczaj widoczne są w drugiej bądź pierwszej dekadzie życia. Około 40% osób z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym pierwszych objawów doświadcza przed osiągnięciem 5. roku życia, a 75% przed ukończeniem 15. roku życia. Typ II dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego rzadko objawia się przed okresem dojrzewania. U około 5% dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy nie występują żadne objawy choroby, przy czym jest ona wykrywana dopiero podczas wystąpienia pierwszych objawów u ich dzieci [117].

2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ma na celu zapobieganie występowaniu objawów. Leczenie ostrych ataków jest dostosowywane w zależności od stopnia nasilenia i rodzaju występujących objawów [13]. Cechą charakterystyczną HAE jest nieskuteczność leków zwykle stosowanych w przypadkach obrzęków naczynioruchowych, takich jak: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, czy adrenalina [14]. Właściwa terapia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowalnia rozwój oraz nasilenie ostrych napadów, jak również zmniejsza ich liczbę; ma także na celu poprawę jakości życia pacjenta. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego powinno być zindywidualizowane i opierać się na ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem ze względu na duże indywidualne różnice w przebiegu i nasileniu choroby [100].

Światowa Organizacja Alergii (ang. *World Allergy Organization*; WAO) w 2012 roku wydała następujące rekomendacje dotyczące leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

- wszystkich pacjentów z podejrzeniem HAE typu I i II należy zbadać pod względem stężenia inhibitora C1 esterazy we krwi,
- w przypadku wszystkich ataków należy jak najszybciej podać inhibitor C1 esterazy lub ikatybant,
- w trakcie ataku nie należy stosować doustnych środków antyfibrynolitycznych,
- na początku progresywnego obrzęku górnych dróg oddechowych należy rozważyć intubację lub tracheotomię,
- w czasie ataków u dzieci i kobiet w ciąży lub karmiących piersią, korzystna jest terapia inhibitorami C1 esterazy [118].

Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego obejmuje:

- **leczenie ostrego napadu obrzęku (leczenie doraźne),**
- leczenie krótkoterminowe, prewencyjne, stosowane u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przed zabiegami chirurgicznymi, w czasie ciąży i porodu,
- leczenie długoterminowe, przewlekłe, stosowane w przypadku częstych i nasilonych napadów (>1/miesiąc, 12/rok) [100].

Leczenie w przypadku wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów. W leczeniu doraźnym stosuje się: **antagonistę receptora dla bradykininy (ikatybant)**, inhibitor C1 esterazy (ludzki lub rekombinowany) lub inhibitory kalikreiny (ekalantyd). Dodatkowo stosowane są także leki starszego typu: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [15], [26], [115].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Według niektórych autorów ostre napady obrzęków zlokalizowanych obwodowo (m.in.: dłonie, stopy, krocze) nie wymagają leczenia, natomiast napady obrzęków ciężkich – groźnych dla życia (m.in. obrzęki: twarzy, dróg oddechowych, umiejscowione w jamie brzusznej) wymagają przede wszystkim podania preparatów inhibitora C1 esterazy, **antagonistów receptorów B2 bradykininy** lub inhibitora kalikreiny. Leki te powinny być dostępne dla chorego [101].

W tabeli poniżej przedstawiono metody leczenia stosowane w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 5. Leczenie stosowane w przypadku wystąpienia ostrego ataku obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [64], [101], [102].

Lokalizacja obrzęku	Stosowane leczenie	Dawka	Komentarz
Twarz, drogi oddechowe, narządy wewnętrzne (np. w obrębie przewodu pokarmowego)	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	20 jednostek/kg masy ciała	Skuteczny w leczeniu ostrego obrzęku w HAE o ciężkim przebiegu
	Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa, Ruconest®)*	50 jednostek/kg masy ciała	Skuteczny w leczeniu ostrego obrzęku w HAE o ciężkim przebiegu
	Inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cinryze®)	1 000 jednostek	Skuteczny w leczeniu i zapobieganiu przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży z HAE
	Antagonista receptorów B2 bradykininy (ikatybant, Firazyr®)	30–60 mg	Skuteczny w leczeniu średnich i ciężkich ostrych napadów HAE
	Świeże mrożone osocze	1–2 jednostki objętościowe	Stosowane jeśli koncentrat inhibitora C1 nie jest dostępny
	Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®)	30 mg (w 3 dawkach)	Skuteczny w średnio-ciężkim napadzie obrzęku u chorych >10. roku życia
Dłonie, stopy, krocze	Leki anabolizujące (danazol, stanozolol)	danazol: 200–400 mg stanozolol: 6–10 mg	-
	Leki antifibrynolityczne (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy)	1–3 g podawany 4 razy /dobę przez 48 godzin	-

*Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa) występuje pod nazwami handlowymi: Ruconest® (w Europie) lub Rhucin® (w Stanach Zjednoczonych).

Napady obrzęku objawiające się ostrymi dolegliwościami brzuszными wymagają dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych [103]. Glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe podawane domięśniowo, adrenalinę można uznać jedynie za leki wspomagające [14], [64].

Antagonista receptora B2 dla bradykininy (ikatybant, Firazyr®). Ikatybant to syntetyczny dekapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający pięć aminokwasów niebiałkogennych [10].

Pobudzenie receptora B2 przez bradykininę – kluczowy mediator w odniesieniu do dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – jest powodem powstania typowych objawów zapalenia tkanek (obrzęk, ból, zaczerwienienie, ocieplenie) [13]. U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym występuje wysokie stężenie bradykininy, która powoduje zapalenie i opuchliznę. Substancja czynna produktu leczniczego Firazyr® – ikatybant – blokuje receptory, do których zwykle przyłącza się bradykinina, przez co hamuje jej działanie, przyczyniając się do ustąpienia objawów choroby w ciągu 4 godzin od podania [12], [108]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że po podskórnym wstrzyknięciu leku mogą wystąpić reakcje w miejscu podania, charakteryzujące się jednak łagodnym nasileniem i szybkim, samoistnym ustępowaniem [109].

Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert®-P). Pozyskiwany jest z ludzkiego osocza i stosowany w ostrych atakach, zagrażających życiu pacjenta [46]. Może być także stosowany w profilaktyce, zwłaszcza krótkoterminowej [49]. Jego skuteczność jest duża ze względu na działanie przyczynowe [107]. W ciągu 2 godzin po podaniu inhibitora C1 w czasie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego w 95% przypadków stwierdza się poprawę stanu klinicznego. Działania niepożądane występują rzadko i są to głównie: gorączka oraz bóle głowy. Ze względu na fakt, że preparat jest otrzymywany z ludzkiego osocza, istnieje możliwość wystąpienia zakażenia wirusowego, w związku z tym każdy pacjent z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym powinien zostać zaszczepiony przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i C. W praktyce wadą stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy jest jego wysoka cena i związana z tym ograniczona dostępność [3], [13]. W Polsce produkt leczniczy Berinert® został objęty refundacją dnia 1 marca 2014 roku [137]. Niektórzy autorzy opisują przypadki zaostrzenia napadu obrzęku naczynioruchowego po podaniu preparatu w leczeniu ostrego ataku [104].

Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestacina alfa, Ruconest®). Rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1 ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego inhibitora C1; sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna, jak w ludzkim C1 INH [20]. W porównaniu z ludzkim inhibitorem otrzymywanym z osocza, inhibitor rekombinowany (otrzymany na drodze biochemii molekularnej z mleka transgenicznych królików) ma krótszy czas półtrwania w organizmie, jest tańszy w pozyskiwaniu i ze względu na syntetyczne pochodzenie jest całkowicie bezpieczny w kontekście zakażeń wirusowych (takich jak ludzki wirus niedoboru odporności – HIV czy wirus zapalenia wątroby typu B lub typu C) [107]. W Polsce produkt leczniczy Ruconest® został objęty refundacją od 1 marca 2013 roku [146].

Inhibitor C1 esterazy ludzki (Cinryze®). Substancja czynna produktu leczniczego Cinryze®, ludzki inhibitor C1 esterazy, jest białkiem wyekstrahowanym z krwi ludzkiej. Białko to jest potrzebne do kontroli układu dopełniacza i układu kontaktowego, gromadzenia białek we krwi, które zwalczają

zakażenie i wywołują stan zapalny. U pacjentów z niskim stężeniem tego białka nadmierna aktywność tych dwóch układów prowadzi do objawów obrzęku naczynioruchowego. Produkt leczniczy Cinryze® stosuje się w celu uzupełnienia brakującego inhibitora C1 esterazy, co prowadzi do wyrównania jego niedoboru i pomaga w leczeniu napadów obrzęku naczynioruchowego oraz w zapobieganiu ich występowaniu. Dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem, porównujące ludzki inhibitor C1 z placebo (o akronimach LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B) oraz dane z dwóch badań otwartych (o akronimach LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4), wykazały skuteczność produktu leczniczego Cinryze® w terapii i zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z niedoborem inhibitora C1 esterazy [18].

Świeżo mrożone osocze. Zastosowanie świeżo mrożonego osocza jest zalecane w ostrych atakach wtedy, gdy koncentrat inhibitora C1 esterazy jest niedostępny. Pierwsze oznaki poprawy pojawiają się w okresie od 30 minut do 12 godzin [105]. Świeżo mrożone osocze zawiera jednak dodatkowe kininy i czynniki dopełniacza, stwarzające potencjalne zagrożenie nasilenia objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [69]. Ponadto, użycie świeżo mrożonego osocza jest związane z relatywnie dużym ryzykiem zakażenia wirusowego i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęstsze to: pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i hemoliza [105].

Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®). Rolą inhibitora kalikreiny jest powstrzymanie jej wydzielania, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wytwarzania bradykininy i do zmniejszenia przepuszczalności naczyń, a tym samym złagodzenia napadu obrzęku naczynioruchowego [110]. Najbardziej niepokojącym działaniem niepożądanym leku jest wstrząs anafilaktyczny, występujący najczęściej w ciągu pierwszej godziny po wstrzyknięciu. Ze względu na ryzyko reakcji anafilaktycznej, lek ten powinien być podawany wyłącznie przez personel medyczny. Inne częste działania niepożądane to: bóle głowy, nudności, zmęczenie, biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, wymioty, świąd, ból w nadbrzuszu [28], [111]. Lek ten nie został jeszcze wprowadzony do praktyki klinicznej w Polsce [112].

Leki anabolizujące – androgeny (danazol, stanozolol). Są stosowane od lat 70. XX wieku w leczeniu obrzęku naczynioruchowego. Są one szczególnie przydatne w profilaktyce długo- i krótkoterminowej, gdyż efekt leczniczy pojawia się dopiero po około 24–48 godzinach. Ze względu na działania niepożądane muszą być stosowane ostrożnie. Główne przeciwwskazania do stosowania androgenów to: ciąża, laktacja, rak prostaty, unika się także ich podawania u dzieci. Przewlekłe leczenie androgenami powoduje u kobiet najczęściej: zwiększenie masy ciała, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszone libido, trądzik, cholestazę, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze [71].

Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy). Leki z tej grupy powstrzymują aktywację plazminogenu, dzięki czemu zmniejszają zużycie inhibitora C1 esterazy. Ze względu na długi czas rozpoczęcia przeciwdziałania objawom, antyfibrynolityki są rzadko używane w leczeniu ostrych napadów w przebiegu choroby [13]. Działania niepożądane stosowania antyfibrynolityków występują bardzo rzadko i obejmują: nudności, zawroty głowy, biegunkę, uszkodzenia komórek mięśni i rozwinięcie zmian zakrzepowych. W Polsce z tej grupy leków stosowany jest kwas traneksamowy. Antyfibrynolityki są mniej skuteczne od androgenów. Są one często stosowane u dzieci w leczeniu przewlekłym i profilaktycznym [71].

Profilaktyka krótkoterminowa i długoterminowa

W 2013 roku Światowa Organizacja do spraw Alergii opublikowało zalecenia dotyczące profilaktyki krótkoterminowej i długoterminowej:

- należy rozważyć profilaktykę krótkoterminową w szczególności przed zabiegami chirurgicznymi, stomatologicznymi, bronchoskopią lub endoskopią, intubacją dotchawiczą lub manipulacjami górnych dróg oddechowych lub gardła,
- przed rozpoczęciem profilaktyki długoterminowej przy pomocy androgenów, należy dokonać oceny pacjenta pod względem czynników ryzyka sercowego, a później po zaprzestaniu tej profilaktyki (po 6-ciu miesiącach) należy powtórzyć badania [117].

Profilaktyka krótkoterminowa w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Celem krótkoterminowej profilaktyki jest zapobieganie wystąpieniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów, które mogą być wywołane przez procedury medyczne, chirurgiczne lub stomatologiczne [100]. Podawanie leków przed planowanym zabiegiem jest niezwykle istotne, ponieważ towarzyszące zabiegom urazy tkanek mogą zainicjować napad obrzęku naczynioruchowego. Profilaktyka jest zalecana przede wszystkim w przypadku przewidywanych dużych zabiegów chirurgicznych w obrębie twarzoczaszki, natomiast w odniesieniu do nieobciążających zabiegów tylko wtedy, jeśli koncentrat inhibitora C1 esterazy nie jest dostępny do natychmiastowego podania w przypadku nagłego pojawienia się napadu ostrego obrzęku naczynioruchowego [106]. Najlepsze efekty w profilaktyce krótkoterminowej przynosi wlew dożylny koncentratu inhibitora C1 esterazy [101]. Należy podać prewencyjnie 500–1 500 jednostek inhibitora C1 esterazy [5], [99]. Jeśli inhibitor C1 esterazy nie jest dostępny, zaleca się podanie androgenów lub świeżo mrożonego osocza [5].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 6. Profilaktyka krótkoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego [5], [14], [18], [99].

Stosowane leczenie	Dawka	Komentarz
Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	Jednorazowa dawka 500–1 500 jednostek	Podawanie: 1-6 godzin przed zabiegiem.
Inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cinryze®)	Jednorazowa dawka 1 000 jednostek	Podawanie w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym.
Androgeny	Danazol: 200 mg/dobę Stanozolol: 2–4 mg/dobę	Stosować w przypadku braku inhibitora C1 esterazy. Podawanie: 5 dni przed i 2–5 dni po zabiegu.
Świeżo mrożone osocze	2-4 jednostki objętościowe	Stosować w przypadku braku inhibitora C1 esterazy. Podawanie: 1 do 6 godzin przed zabiegiem.
Kwas traneksamowy	2–4 g/dobę	Stosować w przypadku braku inhibitora C1 esterazy. Podawanie: 3–5 dni przed i 3 dni po zabiegu.

Profilaktyka długoterminowa w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego

Leczenie przewlekłe chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosuje się wówczas, gdy ostre napady obrzęku naczynioruchowego pojawiają się dwa lub więcej razy w miesiącu [64], [65] (lub, według innych autorów, częściej niż raz w miesiącu [101]) lub w przypadkach zagrażających życiu ataków obrzęku naczynioruchowego [101]. Zalecając leczenie przewlekłe, należy dokonać oceny jego skuteczności i indywidualnie dobrać minimalną skuteczną dawkę podczas pierwszego miesiąca leczenia. Pacjenci pozostający w leczeniu przewlekłym dwa razy w roku powinni mieć wykonywane próby wątrobowe, lipidogram, USG wątroby. W przypadku kobiet, przewlekłe leczenie powinno odbywać się we współpracy z ginekologiem [14].

W celu zmniejszenia częstości lub ustąpienia ostrych napadów zaleca się prewencyjne, długotrwałe stosowanie dwa razy w tygodniu preparatów inhibitora C1 esterazy w dawce zależnej od masy ciała [101]. Jeśli u chorego występują jedynie obwodowe, niewielkie obrzęki, nie należy wdrażać tego sposobu postępowania profilaktycznego. W tego rodzaju profilaktyce stosuje się antyfibrynolityki (kwas traneksamowy lub kwas aminokapronowy) lub androgeny (danazol lub stanozolol), jeśli są skuteczne i dobrze tolerowane przez chorego oraz przy uwzględnieniu wszelkich przeciwwskazań wynikłych z ich działań niepożądanych [99], [101]. Również w III typie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego proponuje się leczenie prewencyjne kwasem traneksamowym. Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują, że zmniejsza ono nasilenie i częstość objawów o około 50% [99].

Leki stosowane w profilaktyce długoterminowej w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawia poniższa tabela.

2.7. Cel i sposoby leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)



Tabela 7. Profilaktyka długoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego [99], [101].

Stosowane leczenie	Dawka	Komentarz
Inhibitor C1 esteraazy (Berinert® P)	2 razy/tydzień: Masa ciała <50 kg – 500 jednostek Masa ciała >50 kg <100 kg – 1 000 jednostek Masa ciała >100 kg – 1 500 jednostek	W przypadku występowania częstych ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego
Androgeny	Danazol: 400–600 mg/dobę przez 4 tygodnie, później 50–200 mg/dobę lub co drugi dzień, Stanozolol: 4–6 mg/dobę przez miesiąc, później 0,5–2 mg/dobę,	W przypadku występowania częstych obwodowych napadów obrzęku naczynioruchowego
Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy: 0,5–2 g/dobę, 1–2 razy/dobę, Kwas aminokapronowy: 2–3 g/dobę, 4 razy/dobę	Konieczność wykonywania badań kontrolnych: prób wątrobowych, lipidogramu, USG wątroby

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (listopad 2014 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																											
[71]	Polska	Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym	-	Nie zidentyfikowano.																											
[138]		Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)	-	Nie zidentyfikowano.																											
[2], [5], [6], [140], [141]	Kanada	Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN) oraz Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)	2003 (aktualizacja 2010) 2007 (aktualizacja 2010) 2014	<p>W diagnostyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego autorzy zwracają uwagę przede wszystkim na badania poziomu osoczowego białka C4 oraz poziomu i aktywności inhibitora C1 esterazy. Ocena poziomu i aktywności tych dwóch białek pozwala na zdiagnozowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II i III oraz nabytego obrzęku naczynioruchowego. Podzielili oni leczenie na 3 grupy: leczenie krótkoterminowe, leczenie długoterminowe oraz leczenie doraźne w przypadku ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Autorzy międzynarodowych wytycznych rekomendują stosowanie produktów leczniczych: Berinert® P lub Ruconest® w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego zlokalizowanych na: tułowiu, kończynach, szyi, brzuchu, karku oraz w krtani. Produkty lecznicze: Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) lub Ruconest® (rekombinowany inhibitor C1 esterazy, konestat alfa) są zalecane do podawania w pierwszej kolejności, podczas gdy produkty: Firazyr® (ikatybant) i Kalbitor® (ekalantyd, inhibitor kalikreiny) należy podawać jedynie w przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy. Wytyczne profilaktyki klinicznej w przypadku terapii krótkoterminowej są następujące:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Postępowanie</th> <th>Dawka</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Postępowanie w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Inhibitor C1 esterazy dostępny</td> <td>Według potrzeb – jeśli wystąpi atak</td> <td>Przy dostępnym inhibitorze C1 esterazy żadne inne postępowanie profilaktyczne nie jest potrzebne</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Androgeny</td> <td>Danazol</td> <td>2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę</td> <td>Nie stosować w pierwszych dwóch trymestrach ciąży</td> </tr> <tr> <td>Stanozolol</td> <td>4–6 mg/dobę</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Postępowanie w rozszerzonym zakresie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako wysokie - na przykład przed zabiegiem chirurgicznym)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Inhibitor C1 esterazy</td> <td>Masa ciała <50 kg – 500 jednostek Masa ciała >50kg < 100 kg – 1 000 jednostek Masa ciała >100 kg – 1 500 jednostek</td> <td>Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; w czasie zabiegu powinien być dostęp do drugiej dawki inhibitora C1 esterazy</td> </tr> </tbody> </table>	Postępowanie		Dawka	Uwagi	Postępowanie w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie)				Inhibitor C1 esterazy dostępny		Według potrzeb – jeśli wystąpi atak	Przy dostępnym inhibitorze C1 esterazy żadne inne postępowanie profilaktyczne nie jest potrzebne	Androgeny	Danazol	2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Nie stosować w pierwszych dwóch trymestrach ciąży	Stanozolol	4–6 mg/dobę	-	Postępowanie w rozszerzonym zakresie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako wysokie - na przykład przed zabiegiem chirurgicznym)				Inhibitor C1 esterazy		Masa ciała <50 kg – 500 jednostek Masa ciała >50kg < 100 kg – 1 000 jednostek Masa ciała >100 kg – 1 500 jednostek	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; w czasie zabiegu powinien być dostęp do drugiej dawki inhibitora C1 esterazy
Postępowanie		Dawka	Uwagi																												
Postępowanie w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie)																															
Inhibitor C1 esterazy dostępny		Według potrzeb – jeśli wystąpi atak	Przy dostępnym inhibitorze C1 esterazy żadne inne postępowanie profilaktyczne nie jest potrzebne																												
Androgeny	Danazol	2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Nie stosować w pierwszych dwóch trymestrach ciąży																												
	Stanozolol	4–6 mg/dobę	-																												
Postępowanie w rozszerzonym zakresie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako wysokie - na przykład przed zabiegiem chirurgicznym)																															
Inhibitor C1 esterazy		Masa ciała <50 kg – 500 jednostek Masa ciała >50kg < 100 kg – 1 000 jednostek Masa ciała >100 kg – 1 500 jednostek	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; w czasie zabiegu powinien być dostęp do drugiej dawki inhibitora C1 esterazy																												

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																					
				<table border="1"> <tr> <td>Androgeny</td> <td>Danazol: 2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę</td> <td>Stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny</td> </tr> <tr> <td>Świeżo mrożone osocze lub traktowane detergentami osocze</td> <td>10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)</td> <td>Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny</td> </tr> <tr> <td>Świeżo mrożone osocze</td> <td>10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)</td> <td>Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy oraz świeżo mrożone osocze traktowane detergentami są niedostępne</td> </tr> </table> <p>Natomiast w leczeniu długoterminowym:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postępowanie</th> <th>Dawka</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhibitor C1 esterazy dostępny</td> <td>Podawać na żądanie przy występującym ataku, w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego: dwa razy w tygodniu</td> <td>Leczenie inhibitorem C1 esterazy jest tutaj potraktowane jak profilaktyka doraźna</td> </tr> <tr> <td>Androgeny (danazol, stanozolol)</td> <td>Danazol: <200 mg/dobę Stanozolol: <2 mg/dobę</td> <td>Podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę</td> </tr> <tr> <td>Antyfibrolityki: kwas traneksamowy lub w przypadku niedostępności kwas aminoheksanowy</td> <td>20–50 mg/kg masy ciała 2–3 razy na dobę (3–6 g/dobę maksymalnie)</td> <td>Mniej efektywny niż androgeny</td> </tr> </tbody> </table>	Androgeny	Danazol: 2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny	Świeżo mrożone osocze lub traktowane detergentami osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny	Świeżo mrożone osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy oraz świeżo mrożone osocze traktowane detergentami są niedostępne	Postępowanie	Dawka	Uwagi	Inhibitor C1 esterazy dostępny	Podawać na żądanie przy występującym ataku, w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego: dwa razy w tygodniu	Leczenie inhibitorem C1 esterazy jest tutaj potraktowane jak profilaktyka doraźna	Androgeny (danazol, stanozolol)	Danazol: <200 mg/dobę Stanozolol: <2 mg/dobę	Podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę	Antyfibrolityki: kwas traneksamowy lub w przypadku niedostępności kwas aminoheksanowy	20–50 mg/kg masy ciała 2–3 razy na dobę (3–6 g/dobę maksymalnie)	Mniej efektywny niż androgeny
Androgeny	Danazol: 2,5–10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny																							
Świeżo mrożone osocze lub traktowane detergentami osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny																							
Świeżo mrożone osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2–4 jednostki objętościowe (400–800 ml)	Podawać 1–6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy oraz świeżo mrożone osocze traktowane detergentami są niedostępne																							
Postępowanie	Dawka	Uwagi																							
Inhibitor C1 esterazy dostępny	Podawać na żądanie przy występującym ataku, w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego: dwa razy w tygodniu	Leczenie inhibitorem C1 esterazy jest tutaj potraktowane jak profilaktyka doraźna																							
Androgeny (danazol, stanozolol)	Danazol: <200 mg/dobę Stanozolol: <2 mg/dobę	Podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę																							
Antyfibrolityki: kwas traneksamowy lub w przypadku niedostępności kwas aminoheksanowy	20–50 mg/kg masy ciała 2–3 razy na dobę (3–6 g/dobę maksymalnie)	Mniej efektywny niż androgeny																							
[1]	Stany Zjednoczone	Zuraw 2003	2003	<p>Według Amerykańskich naukowców prawidłowa diagnoza schorzenia pozwala na prowadzenie efektywnej terapii lub profilaktyki (krótko- lub długoterminowej). Opracowali oni następujące wytyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w leczeniu doraźnym ataków</u> – świeżo mrożone osocze, kwas epsilon-aminokapronowy lub koncentrat inhibitora C1 esterazy, • <u>profilaktyka krótkoterminowa</u> – jej celem jest uniknięcie ataków analizowanego schorzenia w okresie przewidywanych zabiegów chirurgicznych lub wizyt u stomatologa; stosuje się wysokie dawki androgenów (stanozolol 2 mg trzy razy na dobę lub danazol 200 mg trzy razy na dobę; rozpoczęcie profilaktyki na 7–10 dni przed zabiegiem lub wizytą stomatologiczną) lub dwie jednostki objętościowe świeżo mrożonego osocza kilka godzin przed planowanym zabiegiem, • <u>profilaktyka długoterminowa</u> – celem jest zmniejszenie częstości i nasilenia ataków; powinna być stosowana w populacji pacjentów, u których ataki występują raz na trzy miesiące lub częściej oraz w populacji pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden atak w okolicy górnych dróg oddechowych (co 																					

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje				
				stanowi bezpośrednie zagrożenie życia); w przypadku tego typu profilaktyki zaleca się stosowanie androgenów (danazol, stanozolol, oksandrolon – dawkowanie powinno się rozpocząć od wysokiej dawki i stopniowo zmniejszać do osiągnięcia minimalnej działającej dawki); lub antyfibrynolityków (kwas epsylon-aminokapronowy w dawce 1 gram 3–4 razy dziennie).				
[126], [144]		US Hereditary Angioedema Association (HAEA)	2012, 2013	Wytyczne zalecają stosowanie ikatybantu oraz Ecallantide® w przypadku ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz Cinryze® (dorośli i młodzież) i Berinert® (dorośli i młodzież) w pozostałych przypadkach. Dodatkowo zalecane jest stosowanie danazolu u osób dorosłych. Ponadto w wytycznych wyszczególnione jest, że dla każdej osoby chorej powinien być dostępny przynajmniej jeden z wyżej wymienionych leków „na żądanie”.				
[129]		Agency of Healthcare Research and Quality (AHRO)	-	Nie zidentyfikowano żadnych wytycznych dotyczących leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.				
[3], [145]	Australia	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)	2010, 2012	Wytyczne w przypadku doraźnego leczenia w ostrym napadzie obrzęku naczynioruchowego zalecają stosowanie ikatybantu lub koncentratu inhibitora C1 esterazy (obrzęk niezależnie od lokalizacji i nasilenia choroby). W okresie ciąży rekomendowane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu doraźnym ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego lub regularna krótkoterminowa profilaktyka, jeżeli ataki występują często. Alternatywą jest kwas traneksamowy, jednak musi być on stosowany z ostrożnością, ze względu na możliwe działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania danazolu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania ikatybantu u kobiet w ciąży. W profilaktyce krótkoterminowej zaleca się stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu w przypadku wystąpienia nagłych ataków, bądź alternatywnie danazolu. Profilaktyka długoterminowa jest wprowadzana w przypadku występowania ostrych obrzęków naczynioruchowych częściej niż 5 razy w miesiącu. Zaleca się stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu.				
[143]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2013	Zidentyfikowane wytyczne rekomendują stosowanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®) , koncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®, Cinryze®) oraz konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest®). W ramach niniejszych rekomendacji przedstawiono zarejestrowane wskazania powyższych leków. Jedynie produkt leczniczy Cinryze® jest wskazany w profilaktycznym leczeniu, a do stosowania w warunkach domowych jedynie produkt leczniczy Cinryze® i Berinert®.				
[128]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.				
[7], [8]	Hiszpania	Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA)	2011	Wytyczne zalecają szczepienie osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, ze zdiagnozowaną chorobą, ponieważ może zaistnieć konieczność podania im pochodnych osocza. Wyróżniają one trzy rodzaje terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w zależności od założonych celów, przedstawionych w tabeli poniżej.				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj terapii</th> <th>Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj terapii	Wskazanie		
Rodzaj terapii	Wskazanie							

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																																														
				<table border="1"> <tr> <td>Leczenie ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego</td> <td>Obrzęk głośni, obrzęk gardła i krtani, obrzęk szyjno-twarzowy, obrzęk brzucha, obrzęk obwodowy umiarkowany do poważnego</td> </tr> <tr> <td>Krótkoterminowa profilaktyka</td> <td>Zabiegi odontologiczne, endoskopia, bronchoskopia, zakażenie ran pooperacyjnych</td> </tr> <tr> <td>Długoterminowa profilaktyka</td> <td>Obrzęk głośni, co najmniej 1 obrzęk w miesiącu, co najmniej 1 poważny obrzęk brzucha, co najmniej 1 poważny obrzęk szyjno-twarzowy, pogorszenie jakości życia</td> </tr> </table> <p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące ostrego ataku w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</td> <td>20 jednostek/kg (Berinert® P, Ceter®) 1 000 jednostek (Cinryze®)</td> </tr> <tr> <td>Ikatybant</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Inne leki</td> <td>Ekalantyd</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>Świeżo mrożone osocze</td> <td>2 jednostki/200 mL</td> </tr> <tr> <td>Kwas traneksamowy</td> <td>15 mg/kg co 15 godz.</td> </tr> <tr> <td>Rekombinowany inhibitor C1 esterazy</td> <td>50 jednostek/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wytyczne praktyki klinicznej w ramach profilaktyki długo- i krótkoterminowej w zdiagnozowanym, dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa farmakologiczna</th> <th>Lek</th> <th>Dawka dla dorosłych</th> <th>Dawka dla dzieci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Długoterminowa profilaktyka</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Androgeny</td> <td>Danazol</td> <td>400 mg/dobę lub 600 mg/dobę – dawka początkowa 100 mg/48–72 godz. dawka podtrzymująca</td> <td>2,5 mg/kg/dobę</td> </tr> <tr> <td>Stanozolol</td> <td>6–12 mg/dobę – dawka początkowa 2 mg/72 godz. dawka podtrzymująca</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Oxandrolon</td> <td>0,1 mg/kg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Antyfibrynolityki</td> <td>Kwas epsilon-aminokapronowy</td> <td>1 g/6–8 godz.</td> <td>0,17–0,43 g/kg/dobę</td> </tr> <tr> <td>Kwas</td> <td>1000-3000 mg/dobe</td> <td>20–40 mg/kg/dobe</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego	Obrzęk głośni, obrzęk gardła i krtani, obrzęk szyjno-twarzowy, obrzęk brzucha, obrzęk obwodowy umiarkowany do poważnego	Krótkoterminowa profilaktyka	Zabiegi odontologiczne, endoskopia, bronchoskopia, zakażenie ran pooperacyjnych	Długoterminowa profilaktyka	Obrzęk głośni, co najmniej 1 obrzęk w miesiącu, co najmniej 1 poważny obrzęk brzucha, co najmniej 1 poważny obrzęk szyjno-twarzowy, pogorszenie jakości życia	Lek	Dawka	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	20 jednostek/kg (Berinert® P, Ceter®) 1 000 jednostek (Cinryze®)	Ikatybant	30 mg	Inne leki	Ekalantyd	30 mg	Świeżo mrożone osocze	2 jednostki/200 mL	Kwas traneksamowy	15 mg/kg co 15 godz.	Rekombinowany inhibitor C1 esterazy	50 jednostek/kg	Grupa farmakologiczna	Lek	Dawka dla dorosłych	Dawka dla dzieci	Długoterminowa profilaktyka				Androgeny	Danazol	400 mg/dobę lub 600 mg/dobę – dawka początkowa 100 mg/48–72 godz. dawka podtrzymująca	2,5 mg/kg/dobę	Stanozolol	6–12 mg/dobę – dawka początkowa 2 mg/72 godz. dawka podtrzymująca	-	Oxandrolon	0,1 mg/kg	-	Antyfibrynolityki	Kwas epsilon-aminokapronowy	1 g/6–8 godz.	0,17–0,43 g/kg/dobę	Kwas	1000-3000 mg/dobe	20–40 mg/kg/dobe
Leczenie ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego	Obrzęk głośni, obrzęk gardła i krtani, obrzęk szyjno-twarzowy, obrzęk brzucha, obrzęk obwodowy umiarkowany do poważnego																																																	
Krótkoterminowa profilaktyka	Zabiegi odontologiczne, endoskopia, bronchoskopia, zakażenie ran pooperacyjnych																																																	
Długoterminowa profilaktyka	Obrzęk głośni, co najmniej 1 obrzęk w miesiącu, co najmniej 1 poważny obrzęk brzucha, co najmniej 1 poważny obrzęk szyjno-twarzowy, pogorszenie jakości życia																																																	
Lek	Dawka																																																	
Koncentrat inhibitora C1 esterazy	20 jednostek/kg (Berinert® P, Ceter®) 1 000 jednostek (Cinryze®)																																																	
Ikatybant	30 mg																																																	
Inne leki	Ekalantyd	30 mg																																																
	Świeżo mrożone osocze	2 jednostki/200 mL																																																
	Kwas traneksamowy	15 mg/kg co 15 godz.																																																
	Rekombinowany inhibitor C1 esterazy	50 jednostek/kg																																																
Grupa farmakologiczna	Lek	Dawka dla dorosłych	Dawka dla dzieci																																															
Długoterminowa profilaktyka																																																		
Androgeny	Danazol	400 mg/dobę lub 600 mg/dobę – dawka początkowa 100 mg/48–72 godz. dawka podtrzymująca	2,5 mg/kg/dobę																																															
	Stanozolol	6–12 mg/dobę – dawka początkowa 2 mg/72 godz. dawka podtrzymująca	-																																															
	Oxandrolon	0,1 mg/kg	-																																															
Antyfibrynolityki	Kwas epsilon-aminokapronowy	1 g/6–8 godz.	0,17–0,43 g/kg/dobę																																															
	Kwas	1000-3000 mg/dobe	20–40 mg/kg/dobe																																															

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																											
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>traneksamowy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zastępczy inhibitor C1 esterazy</td> <td>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</td> <td>1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień</td> <td>20 jednostek/1–3 razy tydzień</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Krótkoterminowa profilaktyka</td> </tr> <tr> <td>Zastępczy inhibitor C1 esterazy</td> <td>Koncentrat inhibitora C1 esterazy Świeżo mrożone osocze</td> <td>1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień 2 jednostki (400 mL) 1 godz. przed zabiegiem</td> <td>20 jednostek/1–3 razy tydzień 10 mL/kg 1 godz. przed zabiegiem</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Androgeny</td> <td>Danazol</td> <td>400–600 mg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu</td> <td>10 mg/kg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu</td> </tr> <tr> <td>Stanozolol</td> <td>4–6 mg/dobę przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Antyfibrynolityki</td> <td>Kwas traneksamowy</td> <td>1 g/6 godz. przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu</td> <td>500 mg/6 godz. przez 2 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu</td> </tr> </table>		traneksamowy			Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień	20 jednostek/1–3 razy tydzień	Krótkoterminowa profilaktyka				Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Świeżo mrożone osocze	1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień 2 jednostki (400 mL) 1 godz. przed zabiegiem	20 jednostek/1–3 razy tydzień 10 mL/kg 1 godz. przed zabiegiem	Androgeny	Danazol	400–600 mg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu	10 mg/kg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu	Stanozolol	4–6 mg/dobę przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu	-	Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy	1 g/6 godz. przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu	500 mg/6 godz. przez 2 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu
	traneksamowy																														
Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień	20 jednostek/1–3 razy tydzień																												
Krótkoterminowa profilaktyka																															
Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Świeżo mrożone osocze	1 000–1 500 jednostek/1–3 razy tydzień 2 jednostki (400 mL) 1 godz. przed zabiegiem	20 jednostek/1–3 razy tydzień 10 mL/kg 1 godz. przed zabiegiem																												
Androgeny	Danazol	400–600 mg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu	10 mg/kg/dobę przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu																												
	Stanozolol	4–6 mg/dobę przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu	-																												
Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy	1 g/6 godz. przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu	500 mg/6 godz. przez 2 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu																												
[130]	Europejskie	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	-	Nie zidentyfikowano.																											
[116]	Międzynarodowe	Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK)	2014	Wytyczne zalecają w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego stosowanie inhibitorów C1 esterazy (Berinert®, Cinryze®, Cebitor®, Rhucin®, Ruconest®), ikatybantu (Firazyr®) , Kalbitor®, ludzkiego osocza, danazolu, standazolu oraz kwasu epsilonowego. Dodatkowo wytyczne wspominają o konieczności przeszkolenia chorych odnośnie rozpoznawania pierwszych symptomów ataku i reakcji na niego, poprzez podskórna lub domięśniową iniekcję leku.																											
[127]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.																											
[118]		World Allergy Organization (WAO)	2012	Wytyczne zalecają ocenę wszystkich pacjentów z podejrzeniem HAE typu I i II pod względem stężenia we krwi inhibitora C1 esterazy i białek. W przypadku ataku należy jak najszybciej podać inhibitor C1 esterazy lub ikatybant , natomiast nie zaleca się stosowania żądanych doustnych środków antyfibrynolitycznych. Na początku progresywnego obrzęku górnych dróg oddechowych należy rozważyć intubację lub tracheotomię. Podczas ataków u dzieci i kobiet w ciąży lub karmiących piersią, korzystna jest terapia inhibitorami C1 esterazy.																											

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																		
				Wytyczne podkreślają, że należy rozważyć profilaktykę krótkoterminową w szczególności przed zabiegami chirurgicznymi, stomatologicznymi, bronchoskopią lub endoskopią, intubacją dotchawiczą lub manipulacjami górnych dróg oddechowych lub gardła. Przed rozpoczęciem profilaktyki długoterminowej przy pomocy androgenów, należy ocenić pacjenta pod względem czynników ryzyka sercowego, a później, po zaprzestaniu tej profilaktyki (po 6-ciu miesiącach), powtórzyć badania.																		
[4]		-	2009	<p>Wytyczne dotyczące kobiet</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Problem kliniczny</th> <th>Wytyczne postępowania/ możliwe problemy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antykoncepcja</td> <td>Antykoncepcja z użyciem estrogenów nie może być stosowana w tej subpopulacji kobiet, dopuszczalne są metody mechaniczne, wkładki domaciczne, progestyny.</td> </tr> <tr> <td>Ciąża</td> <td>Stosowanie androgenów jest przeciwwskazane i powinno zostać przerwane jeszcze przed poczęciem, koncentrat inhibitora C1 esterazy jest wskazany w terapii ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej, w przypadku braku dostępu do koncentratu inhibitora C1 esterazy zaleca się kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze w ramach długoterminowej profilaktyki; brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży ikatybantu, ekalantylu i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.</td> </tr> <tr> <td>Poród</td> <td>Stosowanie profilaktycznej terapii przed porodem nie jest konieczne, jednak koncentrat inhibitora C1 esterazy powinien być dostępny. Profilaktyczne leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy jest zalecane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego.</td> </tr> <tr> <td>Laktacja</td> <td>Zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy, przyjmowanie kwasu traneksamowego oraz androgenów jest przeciwwskazane ze względu na ich przedostawanie się do mleka matki.</td> </tr> <tr> <td>Rak piersi</td> <td>Stosowanie androgenów nie jest zalecane, leki przeciwestrogenowe np. tamoksyfen mogą pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego; rekomenduje się stosowanie anastrozolu w terapii raka.</td> </tr> <tr> <td>Menstruacja</td> <td>Obserwowano poprawę stanu pacjentek po podaniu ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 esterazy, ekalantylu lub rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.</td> </tr> <tr> <td>Menopauza</td> <td>Nie jest zalecane stosowanie zastępczej terapii hormonalnej i tamoksyfenu, można przyjmować progesteron, progestyny, tibolon, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory wychwytu serotoniny-norepinefryny w celu redukcji objawów menopauzy oraz bifosfoniary w terapii osteoporozy.</td> </tr> <tr> <td>Ginekologiczne zabiegi</td> <td>Zalecana jest krótkoterminowa profilaktyka opracowana w</td> </tr> </tbody> </table>	Problem kliniczny	Wytyczne postępowania/ możliwe problemy	Antykoncepcja	Antykoncepcja z użyciem estrogenów nie może być stosowana w tej subpopulacji kobiet, dopuszczalne są metody mechaniczne, wkładki domaciczne, progestyny.	Ciąża	Stosowanie androgenów jest przeciwwskazane i powinno zostać przerwane jeszcze przed poczęciem, koncentrat inhibitora C1 esterazy jest wskazany w terapii ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej, w przypadku braku dostępu do koncentratu inhibitora C1 esterazy zaleca się kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze w ramach długoterminowej profilaktyki; brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży ikatybantu, ekalantylu i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.	Poród	Stosowanie profilaktycznej terapii przed porodem nie jest konieczne, jednak koncentrat inhibitora C1 esterazy powinien być dostępny. Profilaktyczne leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy jest zalecane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego.	Laktacja	Zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy, przyjmowanie kwasu traneksamowego oraz androgenów jest przeciwwskazane ze względu na ich przedostawanie się do mleka matki.	Rak piersi	Stosowanie androgenów nie jest zalecane, leki przeciwestrogenowe np. tamoksyfen mogą pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego; rekomenduje się stosowanie anastrozolu w terapii raka.	Menstruacja	Obserwowano poprawę stanu pacjentek po podaniu ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 esterazy, ekalantylu lub rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.	Menopauza	Nie jest zalecane stosowanie zastępczej terapii hormonalnej i tamoksyfenu, można przyjmować progesteron, progestyny, tibolon, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory wychwytu serotoniny-norepinefryny w celu redukcji objawów menopauzy oraz bifosfoniary w terapii osteoporozy.	Ginekologiczne zabiegi	Zalecana jest krótkoterminowa profilaktyka opracowana w
Problem kliniczny	Wytyczne postępowania/ możliwe problemy																					
Antykoncepcja	Antykoncepcja z użyciem estrogenów nie może być stosowana w tej subpopulacji kobiet, dopuszczalne są metody mechaniczne, wkładki domaciczne, progestyny.																					
Ciąża	Stosowanie androgenów jest przeciwwskazane i powinno zostać przerwane jeszcze przed poczęciem, koncentrat inhibitora C1 esterazy jest wskazany w terapii ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej, w przypadku braku dostępu do koncentratu inhibitora C1 esterazy zaleca się kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze w ramach długoterminowej profilaktyki; brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży ikatybantu, ekalantylu i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.																					
Poród	Stosowanie profilaktycznej terapii przed porodem nie jest konieczne, jednak koncentrat inhibitora C1 esterazy powinien być dostępny. Profilaktyczne leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy jest zalecane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego.																					
Laktacja	Zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy, przyjmowanie kwasu traneksamowego oraz androgenów jest przeciwwskazane ze względu na ich przedostawanie się do mleka matki.																					
Rak piersi	Stosowanie androgenów nie jest zalecane, leki przeciwestrogenowe np. tamoksyfen mogą pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego; rekomenduje się stosowanie anastrozolu w terapii raka.																					
Menstruacja	Obserwowano poprawę stanu pacjentek po podaniu ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 esterazy, ekalantylu lub rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.																					
Menopauza	Nie jest zalecane stosowanie zastępczej terapii hormonalnej i tamoksyfenu, można przyjmować progesteron, progestyny, tibolon, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory wychwytu serotoniny-norepinefryny w celu redukcji objawów menopauzy oraz bifosfoniary w terapii osteoporozy.																					
Ginekologiczne zabiegi	Zalecana jest krótkoterminowa profilaktyka opracowana w																					

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje								
				<table border="1"> <tr> <td>chirurgiczne</td> <td>międzynarodowych wytycznych [5] (przedstawione zostały powyżej).</td> </tr> <tr> <td>Nowotwór endometrium</td> <td>Brak przeciwwskazań odnośnie stosowania progestogenów i androgenów np. danazolu.</td> </tr> <tr> <td>Nowotwór macicy</td> <td>W przypadku nowotworu zależnego od hormonów stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, ale jest dopuszczalne w terapii nowotworów, które nie są zależne od hormonów.</td> </tr> <tr> <td>Terapia bezpłodności</td> <td>Zalecane jest profilaktyczne zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy przed zabiegiem pobrania oocytów.</td> </tr> </table>	chirurgiczne	międzynarodowych wytycznych [5] (przedstawione zostały powyżej).	Nowotwór endometrium	Brak przeciwwskazań odnośnie stosowania progestogenów i androgenów np. danazolu.	Nowotwór macicy	W przypadku nowotworu zależnego od hormonów stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, ale jest dopuszczalne w terapii nowotworów, które nie są zależne od hormonów.	Terapia bezpłodności	Zalecane jest profilaktyczne zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy przed zabiegiem pobrania oocytów.
chirurgiczne	międzynarodowych wytycznych [5] (przedstawione zostały powyżej).											
Nowotwór endometrium	Brak przeciwwskazań odnośnie stosowania progestogenów i androgenów np. danazolu.											
Nowotwór macicy	W przypadku nowotworu zależnego od hormonów stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, ale jest dopuszczalne w terapii nowotworów, które nie są zależne od hormonów.											
Terapia bezpłodności	Zalecane jest profilaktyczne zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy przed zabiegiem pobrania oocytów.											
[9]		-	2011	Wytyczne dotyczące dzieci i nastolatków: ostatecznie wytycznych tych nie omówiono w ramach niniejszego dokumentu, ponieważ subpopulacja dzieci i nastolatków nie jest analizowaną populacją dla zastosowania produktu leczniczego Firazyr® (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Firazyr® jest stosowany w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy).								
[142]		Lang i wsp. 2012	2012	Zidentyfikowane rekomendacje informują o standardowych metodach leczenia obrzęku naczynioruchowego. Do zalecanych leków należą: ikatybant, inhibitor C1 esterazy, rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa), świeże mrożone osocze oraz Ecallantide. Autorzy podkreślają, że świeże mrożone osocze powinno być stosowane jako metoda w przypadku braku skuteczności pozostałych metod. Wytyczne poruszają również kwestie związane z leczeniem specyficznych grup jak kobiety, kobiety w ciąży czy dzieci.								

W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano żadnych polskich zaleceń w analizowanym wskazaniu [71], [138]. Dodatkowo przeszukano zasoby bazy TRIP, lecz nie zidentyfikowano w niej innych wytycznych praktyki klinicznej [131].

2.9. DZIEDZICZNY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY JAKO CHOROBA ULTRARADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z 240 HAE w Polsce (rozdział 2.6.1. niniejszego opracowania), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do kategorii chorób ultraradkich.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [93], [94]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza jednego przypadku na 50 000 osób [91]. Natomiast w Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób [92].**

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 milionów (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [86], [94]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3–2,6 miliona pacjentów [90]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [77]. Dodatkowo, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również z obniżeniem jakości życia chorych [83] oraz dużą liczbą hospitalizacji [67], [84]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle „unieruchamiają” pacjentów na 20-100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania, co dodatkowo generuje duże koszty leczenia [67], [83].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [88], [93], [94]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [94].

Przyznanie statusu leku sierociego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [93].

Oceniany produkt leczniczy Firazyr® (ikatybant) w dniu 17 lutego 2003 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy [11], [12]. Mając na uwadze charakter schorzenia oraz niewielką liczbę osób dotkniętych tą chorobą, produkt leczniczy Firazyr® (ikatybant) można zakwalifikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych w analizowanym wskazaniu.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ikatybantu w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (produkt leczniczy Firazyr®).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) znajdują się w Aneksie (rozdział 10.1) do niniejszego opracowania.

Produkt leczniczy Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) umożliwia samodzielne podanie leku przez chorego w domu bez konieczności hospitalizacji. Powyższa zaleta analizowanego preparatu wiąże się z istotnym, z punktu widzenia chorego, polepszeniem jakości życia. Zidentyfikowane badania [151], [152], [153], [154], [155], [156] **potwierdzają skuteczność kliniczną ikatybantu podawanego samodzielnie przez chorego w postaci iniekcji podskórnej bez konieczności hospitalizacji**. Dodatkowo należy zaznaczyć, że nie stwierdzono **zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu, iż pacjenci nie zostali przewiezieni do szpitala podczas rozpoczęcia napadu, a sam lek został im podany w warunkach domowych. Możliwość podawania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpłynęła na poprawę jakości życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych** [151]–[156].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – ikatybantu, (produkt leczniczy Firazyr®, roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce) stosowanej u pacjentów dorosłych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (z niedoborem inhibitora C1 esterazy), brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [31] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [31] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla ikatybantu stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu.

Analiza polskich jak i światowych wytycznych praktyki klinicznej [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8], [116], [118], [126], [140], [141], [145] wykazała, że leki stosowane w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) oprócz ikatybantu (interwencja wnioskowana) obejmują:

- koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) [17],
- inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cinryze® [18], Ceter® [19]),
- konestat alfa (Ruconest® [20]),
- świeżo mrożone osocze (2 jednostki w przeliczeniu na pacjenta),
- inhibitor kalikreiny – ekalantyd (Kalbitor® [21]),
- kwas traneksamowy (Exacyl® [22]),
- androgeny (Danazol® [23], Winstrol® [24]).

W chwili obecnej (listopad 2014 roku) zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopad 2014 roku [29] w analizowanym wskazaniu finansowane są:

- inhibitor C1 esterazy (Berinert® P) [17],
- konestat alfa (Ruconest® [20]).

W związku z powyższym, spośród potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) **wykluczono produkty lecznicze niezarejestrowane w Polsce** [16], tj.:

- ludzki inhibitor C1 esterazy (Ceter®) [19]
- inhibitor kalikreiny - ekalantyd (Kalbitor®) [21],
- stanozolol (Winstrol®) [24].

oraz **leki niezarejestrowane w Polsce do stosowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym:**

- danazol (Danazol[®]) wskazany do stosowania w terapii endometriozy lub łagodnej dysplazji piersi [23],
- kwas traneksamowy (Exacyl[®]) wskazany do stosowania w leczeniu: krwawień spowodowanych pierwotną uogólnioną fibrynolizą, krwawień związanych z przyjmowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym lub krwawień związanych z miejscową fibrynolizą [22].

Z grupy potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla ikatybantu (Firazyr[®]) **wykluczono także ludzki inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Cinryze[®]), ponieważ nie jest on obecnie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Produkt leczniczy Cinryze[®] wskazany jest przede wszystkim w profilaktyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Dodatkowo produkt ten nie jest powszechnie stosowany w warunkach polskich** (preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 czerwca 2011 roku [18]). Nie odnaleziono żadnych informacji, które pozwoliłyby przypuszczać, że produkt leczniczy Cinryze[®] jest stosowany w Polsce (np. informacji o cenie preparatu, informacji o przetargach ogłaszanych przez świadczeniobiorców na zakup leku). Dodatkowo badanie kwestionariuszowe przeprowadzone na potrzeby raportu HTA (badanie dotyczyło kosztów leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1 esterazy) potwierdziło brak stosowania produktu leczniczego Cinryze[®] w warunkach polskich [112].

Jako potencjalny komparator (technologia opcjonalna) dla produktu leczniczego Firazyr[®] **wykluczono także świeżo mrożone osocze** (2 jednostki w przeliczeniu na pacjenta), **ze względu na sporadyczne zastosowanie oraz relatywnie niską skuteczność w leczeniu ataków obrzęku w przebiegu analizowanego schorzenia** [2], [5], [140], [141]. Świeżo mrożone osocze, zawierające inhibitor C1 esterazy, stosowane było w przeszłości do opanowywania ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, jednak postępowanie to wiąże się z ryzykiem paradoksalnego zaostrzenia objawów obrzęku [25]. Wielu autorów sugeruje, że nie należy podawać świeżo mrożonego osocza w czasie napadu obrzęku, ponieważ znajduje się w nim wiele składników dopełniacza odpowiedzialnych za wystąpienie objawów klinicznych choroby [26], [27]. Ponadto, użycie świeżo mrożonego osocza jest związane z relatywnie dużym ryzykiem przekazania wirusów i ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych, z których najczęstsze to: pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i hemoliza [13].

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Mając na uwadze aspekty przedstawione powyżej należy stwierdzić, że **najbardziej odpowiednimi komparatorami do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną w leczeniu objawowym ostrym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy będzie zastosowanie inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa. Powyższe założenie jest zgodne z Minimalnymi wymogami Ministra Zdrowia [30], które zakładają, że w pierwszej kolejności jako komparatory powinny być stosowane alternatywne substancje finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.** Co więcej, substancje te zalecane są w światowych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez: *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) z 2010 i 2012 roku [3], [145], hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema*) z 2011 roku [7], [8], *US Hereditary Angioedema Association* (HAEA) z 2012 i 2013 roku [126], [144] oraz *Hereditary Angioedema International Working Group* (HAWK) z roku 2014 [116], Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. *National Institute of Health and Clinical Excellence*; NICE) z 2013 roku [143], Hiszpańską Grupę Analityczną do spraw Bradykininy Indukowanego Obrzęku Naczynioruchowego (ang. *Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema*; SGBA) z 2011 roku [7], [8], Lang DM i wsp. 2012 [142], Zuraw BL. 2003 [1].

Reasumując, za najbardziej odpowiednie komparatory do porównania z ikatybantem w analizowanym wskazaniu (leczenie objawowe ostrym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy) uznano inhibitor C1 esterazy oraz konestat alfa.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (ikatybant), a wybranymi komparatorami (inhibitor C1 esterazy oraz konestat alfa) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

5. Efekty zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia objawowego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia,
 - czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta,
 - czas potrzebny do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku,
 - odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów,
 - zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych,
 - ryzyko konieczności zastosowania terapii ratunkowej,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (miejscowych i uogólnionych).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu).

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu objawowym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (listopad 2014 rok)

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®) [Interwencja wnioskowana]	Brak stanowiska [31]	Brak stanowiska [31].	Brak opinii [31].
Inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®) [Komparator]	Brak stanowiska [31].	Pozytywna opinia [132]. <i>Komentarz:</i> Dnia 27 stycznia 2014 roku RP wydała stanowisko dotyczące zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Berinert® (inhibitor C1-esterazy) za opłatą ryczałtową, w ramach odrębnej grupy limitowej.	Pozytywna opinia [133]. Prezes AOTM przychyliła się do decyzji wydanej przez RP w dniu 27 stycznia 2014 roku.
Konestat alfa (produkt leczniczy Ruconest®) [Komparator]	Brak stanowiska [31].	Negatywna opinia [134]. <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku RP wydała stanowisko dotyczące braku zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”. Pozytywna opinia. Jednocześnie RP uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych.	Pozytywna opinia [135]. <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku Prezes AOTM wydał rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa), w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest®).

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) oraz komparatorów (Berinert®, inhibitor C1 esterazy i Ruconest®, konestat alfa) stosowanych w leczeniu ostrego, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocenia interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu objawowym dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (listopad 2014 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Pozytywna rekomendacja [33].	2012
			Negatywna rekomendacja [34], [35]. <i>Komentarz:</i> Brak wiarygodnych dowodów potwierdzających efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa ikatybantu w bezpośrednim porównaniu z koncentratem inhibitora C1 esterazy.	2011 2010
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)	Brak rekomendacji [32].	-
Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)			
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Pozytywna rekomendacja [136].	2014
			Negatywna rekomendacja [36].	-
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)	Brak rekomendacji [37].	-
Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)			
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Brak rekomendacji [37].	-
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Negatywna rekomendacja [44]. <i>Komentarz:</i> Ikatybant spowodował złagodzenie objawów u pacjentów, jednak producent nie przedstawił wystarczająco szczegółowej analizy farmakoekonomicznej.	2008
			Pozytywna rekomendacja [43].	2012
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)	Brak rekomendacji [45].	-
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)	Negatywna rekomendacja [123]. <i>Komentarz:</i> Brak złożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny.	2011
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Negatywna rekomendacja [48]. <i>Komentarz:</i> Nie udowodniono efektywności kosztowej leku.	2008
			Pozytywna rekomendacja [47].	2012
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)	Pozytywna rekomendacja [121].	2013
			Rekomendacja nie zatwierdzona [122]. <i>Komentarz:</i> Brak złożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny.	2013
Komparator	Konestat alfa (iniekcja	Rekomendacja nie	2011	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	(Ruconest®)	dożylna)	zatwierdzona [124]. <i>Komentarz.</i> Brak złożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny.	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Pozytywna rekomendacja [38], [39].	2008 2012
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)	Pozytywna rekomendacja [40], [139].	2009 2014
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)	Pozytywna rekomendacja [125].	2011
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Brak rekomendacji [42].	-
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)		
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana (Firazyr®)	Ikatybant (iniekcja podskórna)	Brak rekomendacji [50].	-
	Komparator (Berinert®)	Inhibitor C1 esterazy (iniekcja dożylna)		
	Komparator (Ruconest®)	Konestat alfa (iniekcja dożylna)		

NHS – National Health Service; Narodowa Służba Zdrowia

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W chwili obecnej (listopad 2014 roku) finansowanie ze środków publicznych leków stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lista A 1), w grupie limitowej [29]:

- 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa – w tej grupie limitowej współfinansowany jest jeden preparat: Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j., 1 fiolka,
- 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy – w tej grupie limitowej współfinansowany jest jeden preparat: Berinert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m., 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania.

Konestat alfa (grupa limitowa 241.0) wpisany jest do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną, natomiast ludzki inhibitor C1-esterazy (grupa limitowa 241.1) współfinansowany jest we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).

Substancje współfinansowane w powyższych grupach limitowych wydawane są pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania [29].

Preparat Ruconest (konestat alfa) współfinansowany jest ze środków publicznych od marca 2013 r., natomiast Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki) obecny jest na liście refundacyjnej od marca 2014 r. (źródło: www.mz.gov.pl).

Sprzedaż preparatu Ruconest w okresie styczeń-lipiec 2014 r. wyniosła 267 opakowań, średnia miesięczna sprzedaż na podstawie danych z tego okresu wyniosła 38 opakowań. Sprzedaż preparatu Berinert w okresie marzec-lipiec 2014 r. wyniosła 354 opakowania, średnia miesięczna sprzedaż na podstawie danych z tego okresu wyniosła 71 opakowań [147]; por. tabela poniżej.

Tabela 11. Dane sprzedażowe (liczba sprzedanych opakowań) dla refundowanego konestatu alfa oraz inhibitora C1-esterazy [147].

Okres	Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Ruconest (konestat alfa)
Styczeń 2014	-	62
Luty 2014	-	36
Marzec 2014	55	42
Kwiecień 2014	85	31
Maj 2014	93	45
Czerwiec 2014	68	29
Lipiec 2014	53	22
Średnia	71	38

Dane kosztowe oraz refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego sugerują, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach grupy limitowej: 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym - konestat alfa (we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę

brzuszną) oraz 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy (we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)),

- sposób refundacji analizowanych produktów leczniczych uwzględnia ryczałtową odpłatność pacjenta do wysokości limitu finansowania,
- każda z substancji czynnych stosowanych w analizowanym wskazaniu (konestat alfa oraz inhibitor C1-esterazy) współfinansowana jest w ramach osobnej grupy limitowej.

7.2. SUGEROWANA CENA PRODUKTU FIRAZYR® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI

Z uwagi na obserwowaną praktykę Ministerstwa Zdrowia dotyczącą grup limitowych dla substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, polegającą na współfinansowaniu każdej substancji (konestat alfa, inhibitor C1-esterazy) w ramach osobnej grupy limitowej, założono, że produkt Firazyr® będzie współfinansowany w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Za utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- inne wskazania rejestracyjne ikatybantu w porównaniu z inhibitorem C1-esterazy (inhibitor C1-esterazy zarejestrowany dodatkowo w leczeniu i przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym),
- prawdopodobny odmienny mechanizm działania i wynikające z tego inne działanie terapeutyczne (ikatybant to selektywny, kompetycyjny antagonist receptoru bradykininy typu 2, natomiast konestat alfa to rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza),
- z dużym prawdopodobieństwem brak jest możliwości wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej stosowania ikatybantu oraz aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych – konestatu alfa oraz inhibitora C1-esterazy w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia nie spełnia kryteriów włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawionych w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji [148].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Firazyr®, w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Koszt poszczególnych refundowanych substancji czynnych (konestat alfa, inhibitor C1-esterazy) określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [29] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Koszt konestatu alfa i inhibitora C1-esterazy (1 opakowanie) [29].

Substancja czynna	Koszt 1 opakowania	
	Ruconest	Berinert
Cena detaliczna	4 047,11 PLN	2 428,19 PLN
Kwota refundacji	4 043,91 PLN	2 424,99 PLN
Odpłatność świadczeniobiorcy	3,20 PLN	3,20 PLN

W chwili obecnej (listopad 2014 roku), obie substancje czynne stanowią taki sam koszt dla świadczeniobiorcy (koszt jednego opakowania równy 3,20 PLN).

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher. Sci.* 2003; 29: 239–245.
- [2] Bowen T, Brosz J, Brosz K. i wsp. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010; 6: 20.
- [3] Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy ASCIA: Katelaris C, Wong M, Baumgart K. i wsp. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema 2010.
- [4] Caballero T, Farkas H, Bouillet L. i wsp. International consensus and practical guidelines on the gynecological and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 308–320.
- [5] Bowen T, Cicardi M, Farkas H. i wsp. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6(1): 24.
- [6] Longhurst HJ, Farkas H, Craig T. i wsp. HAE international home Therapy concensus document. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6: 1–7.
- [7] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R. i wsp. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 333–347.
- [8] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R. i wsp. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 422–441.
- [9] Wahn V, Aberer W, Eberl W i wsp. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 29 April.
- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant).
- [11] Public summary of positive opinion for orphan designation of Icatibant acetate for treatment of angioedema, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/11/WC500006538.pdf (listopad 2014 rok).
- [12] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant).
- [13] Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 145: 94–96.
- [14] Obtułowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Alergia, choroby alergiczne, astma. tom 2.* W: Fal A. (red). Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna. 2011: 313–320.
- [15] Obtułowicz K, Porębski G, Bilo B. i wsp. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *AAI.* 2008; 13(2): 91–99.
- [16] URPL, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://www.urpl.gov.pl/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych-2013> (listopad 2014 rok).
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy).
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze® (ludziki, inhibitor C1 esterazy).
- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceter® (ludziki, inhibitor C1 esterazy).
- [20] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor C1 esterazy).
- [21] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalbitor® (inhibitor kalikreiny; ekalantyd).
- [22] Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl® (kwas traneksamowy).
- [23] Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol® (androgen; danazol).
- [24] Charakterystyka Produktu Leczniczego Winstrol® (androgen; stanozolol).
- [25] Katelaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny tom 3, nr 1, 2006; 13–17.*
- [26] Gompels MM, Lock RJ, Abinum M. i wsp. C1 inhibitor deficiency: concensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 139: 379–394.

- [27] Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ. i wsp. Misdiagnosis of hereditary angioedema type 1 and type 2. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 719–723.
- [28] Stolz LE, Horn PT. Ecallantide: a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc.)* 2010; 46(8): 547–555.
- [29] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku.
- [30] Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [31] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (listopad 2014 rok).
- [32] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au (listopad 2014 rok).
- [33] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2012 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Icatibant (Firazyr®).
- [34] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2010. Public summary document – Firazyr®.
- [35] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2011. Public summary document – Firazyr®.
- [36] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee. www.cadth.ca (listopad 2014 rok).
- [37] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk (listopad 2014 rok).
- [38] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence - Avis – Firazyr 30 mg, solution injectable en seringue pre-remplie – 4 janvier 2012.
- [39] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence - Avis – Firazyr 10 mg/ml, solution injectable – 29 octobre 2008.
- [40] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence - Avis – Berinert 500 U, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion – 8 juillet 2009.
- [41] Panaszek B. Różnorodne przyczyny obrzęku naczyń nerwicyjnego z niedoboru inhibitora C-1 esterazy - implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Alergia*, 2011, 1: 11–14.
- [42] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de (listopad 2014 rok).
- [43] SMC, Scottish Medicines Consortium. Icatibant acetate, 30 mg, solution for injection in pre-filled syringes (Firazyr®), SMC No. 476/08, 10 February 2012.
- [44] SMC, Scottish Medicines Consortium. Ikatibant 30 mg/3 ml solution for subcutaneous injection in pre-filled syringes (Firazyr®), No. 476/08, 8 August 2008.
- [45] SMC, Scottish Medicines Consortium, www.scottishmedicines.org.uk (listopad 2014 rok).
- [46] Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ. i wsp. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(2): 149–154.
- [47] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Report - Icatibant acetate (Firazyr®) – Recommendation of AWMSG, February 2012.
- [48] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Report - Icatibant acetate (Firazyr®) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency) – Recommendation of AWMSG, October 2008.
- [49] Bernstein JA, Ritchie B, Levy RL. i wsp. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 36–42.
- [50] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. www.sbu.se/en (listopad 2014 rok).
- [51] Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczyń nerwicyjny – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25(145): 90–93.

- [52] Obtulowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie. *Alergologia Immunologia*. 2007; 4(3-4): 70-73.
- [53] Nowicka E, Najberg E, Madaliński K. i wsp. Alergia IgE-zależna u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym na podłożu niedoboru C1 inhibitora. *AAI*. 2006; 11(2): 98-102.
- [54] Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy – angioedema. *AAI*. 2006; 11(3): 115-121.
- [55] Obtulowicz K. Rozpoznanie alergicznego i niealergicznego obrzęku naczynioruchowego. *Alergia Astma Immunologia*. 2008; 13(2): 45-49.
- [56] Nowicka E, Najberg, K, Madaliński H. Gregorek. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *AAI*. 2005; 10(1): 27-31.
- [57] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006; 119(3): 267-274.
- [58] Binkley KE, Davis AE. 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher. Sci.* 2003; 29(3): 215-219.
- [59] Bork K, Wolff K, Hardt J. i wsp. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors and therapy. *JACI*. 2009; 124: 129-134.
- [60] Cichon S, Martin L, Hennies HC. i wsp. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79(6): 1098-1104.
- [61] Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski. *Postępy Dermatologii i alergologii*. 2005; 1: 23-28.
- [62] Visy B, Fust G, Bygum A. i wsp. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 2007; 12(3): 251-257.
- [63] Kozowicz M, Kordys-Darmolińska B, Kasznia-Kocot J. i wsp. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u 16-letniej dziewczynki. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; LIX, 11-12: 869-972.
- [64] Obtulowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia*. 2009; 6: 115-117.
- [65] Cicardi M. Patogeneza i aspekty kliniczne obrzęku naczynioruchowego z powodu niedoboru inhibitora C1. *Alergologia Immunologia*. 2006; 3: 74.
- [66] Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE. i wsp. A multicenter evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 145-147.
- [67] Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T. i wsp. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390-394.
- [68] Craig T, Riedl M, Dykewicz MS. i wsp. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102(5): 366-372.
- [69] Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2417-2429.
- [70] Zingale C, Bork K, Farkas H. i wsp. The European register of hereditary Angioedema: experience and preliminary results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(Suppl 1): 276.
- [71] HAE, Hereditary angioedema, <http://www.hae.org.pl/> (listopad 2014 rok).
- [72] Obtulowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia Immunologia*. 2006; 3: 76-77.
- [73] Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE. i wsp. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (3): 51-131.
- [74] Obtulowicz K, Kapusta M, Obtulowicz A. i wsp. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002; 59(6): 438-441.
- [75] Orphanet Report Series: Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. May 2014, nr 1.
- [76] HAE-Vereinigung der Schweiz <http://www.hae-vereinigung.ch/> (listopad 2014 rok).
- [77] Allergie-Centrum-Charité - Hereditäre Angioödem <http://www.angiooedem.net/> (listopad 2014 rok).

- [78] Roche O, Blanch A, Caballero T. i wsp. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2005; 94: 498–503.
- [79] Primär immunbrist organisationen (2006). HAE, Hereditärt angioödem http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/9705/2006-126-1204_20061261205.pdf (listopad 2014 rok).
- [80] Association des Malades Souffrant d'Angio-Oedèmes par déficit en C1 inhibiteur <http://amsao.free.fr> (listopad 2014 rok).
- [81] HEA, www.haea.org/healthcare/symptoms (listopad 2014 rok).
- [82] HAEi - International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies. State of Management of HAE in Europe - Facing up to Hereditary Angioedema, 2010.
- [83] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK. i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 407–414.
- [84] Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 511–519.
- [85] Zarządzenie Ministra Zdrowia w sprawie powołania Zespołu ds. Chorób Rzadkich <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=1&ml=pl&mi=785&mx=0&mt=&my=192&ma=011118> (listopad 2014).
- [86] ORPHA, www.orpha.net (listopad 2014 rok).
- [87] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasytemu-choroby-rzadkie.pdf> (listopad 2014 rok).
- [88] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [89] Ministerstwo Zdrowia - Rzecznik Prasowy. Dzień Chorób Rzadkich. 28 lutego 2011. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=016927> (listopad 2014 rok).
- [90] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf (listopad 2014 rok).
- [91] Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM.* 2005, 98(11): 829–836.
- [92] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [93] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [94] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce.* 2012; 03: 26–33.
- [95] Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy u dzieci (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia.* 2009; 15(2): 106–112.
- [96] Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134(8): 1088–1094.
- [97] Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 211–214.
- [98] Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1027–1036.
- [99] Obtułowicz K. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru C1 inhibitora. *Problemy diagnostyczne i aktualne zasady leczenia. Alergol. Immunol.* 2010; 7(3–4): 86–88.

- [100] Gower R.G, Busse P.J, Aygören-Pürsün E, i wsp. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. WAO Journal. 2011 Volume 4(2): S9–S21.
- [101] Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. Alergologia Immunologia. 2010; 7: 3/4.
- [102] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 124: 801–808.
- [103] Bork K, Meng G, Staubach P. i wsp. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal attacks of patients with hereditary angioedema. Transfusion. 2005; 45: 1774–1784.
- [104] Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. Am. J. Med. 2009; 122(8): 780–783.
- [105] Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL. i wsp. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007; 98(4): 383–388.
- [106] Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. Transfus Apheresis Sci. 2003; 29: 221–227.
- [107] Van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T. i wsp. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 116(4): 876–883.
- [108] Krause K, Metz M, Zuberbier T. i wsp. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010; 8(4): 272–274.
- [109] Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. Drugs Today (Barc). 2009; 45(12): 855–864.
- [110] Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL. i wsp. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. Allergy Asthma Immunol. 2010; 104(6): 523–529.
- [111] Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL. i wsp. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N. Engl. J. Med. 2010, 363: 523–531.
- [112] Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa dotyczące terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Wyniki badania przedstawiono w analizie ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego.
- [113] Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 1c do Zarządzenia nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.
- [114] Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. Am J Manag Care, 2013 Jun, 19 (7 Suppl): 103–110.
- [115] Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. Biologics. 2013; 7: 103–113.
- [116] Cicardi M, Aberer W, Banerji A. i wsp. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group, Allergy 2014; 69: 602–616.
- [117] Medscape, <http://emedicine.medscape.com/article/135604> (listopad 2014 rok).
- [118] Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K. i wsp.: WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema, WAO Journal 2012; 5 p. 182–199, update Nov 2013.
- [119] Rubinstein E, Stolz EL, Sheffer AL. i wsp, Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, BMC Gastroenterology 2014, 14:71.
- [120] HEA, <http://www.haea.org/patients> (listopad 2014 rok).
- [121] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Report - C1-esterase inhibitor (Berinert®) – Recommendation of AWMSG, June 2013.
- [122] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, C1-esterase inhibitor (Berinert®) – Statement of advice, July 2013.
- [123] SMC, Scottish Medicine Consortium, Statement of advice – conestat alfa (Ruconest®), September 2011.
- [124] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Conestat alfa (Ruconest®) – Statement of advice, March 2011.

- [125] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence - Avis – Ruconest 2100 UI, poudre pour solution - 9 mars 2011.
- [126] US Hereditary Angioedema Association (HAEA), An Approach to the Diagnosis and Treatment of HAE, 2012.
- [127] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (listopad 2014 rok).
- [128] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk> (listopad 2014 rok).
- [129] AHRQ, Agency of Healthcare Research and Quality, <http://www.ahrq.gov/> (listopad 2014 rok).
- [130] EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, <http://www.eaaci.org/> (listopad 2014 rok).
- [131] TRIP, <http://www.tripdatabase.com/> (listopad 2014 rok).
- [132] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Berinert® (inhibitor C1-esterazy, ludzki).
- [133] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, 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.
- [134] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Ruconest® (konstat alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D.84.1) konstatem alfa (Ruconest®)“.
- [135] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest® konstat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D84.1) konstatem alfa (Ruconest®).
- [136] CADTH, Canadian Agency of Drugs and Technologies In Health, Common Drug Review, Firazyr, 2014
- [137] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [138] PTA, Polskie Towarzystwo Alergologiczne, <http://www.pta.med.pl/> (listopad 2014 rok).
- [139] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, Opinion, 19 February 2014, BERINERT 500 IU, powder and solvent for solution for injection, infusion.
- [140] Betschel S, Badiou J, Binkley K. i wsp. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014; 10(50): 1–18.
- [141] Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011; 7(1).
- [142] Lang DM, Aberer W, Bernstein JA. i wsp. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(6): 395–402.
- [143] NHS. Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. April 2013. Reference: NHSCB/B09/P/b. NHS 2013.
- [144] Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA. i wsp. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1(5): 458–67.
- [145] Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy ASCIA: Katelaris C, Wong M, Baumgart K. i wsp. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema 2012.
- [146] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [147] Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [148] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.

-
- [149] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [150] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [151] Farkas H, Csuka D, Zotter Z. i wsp. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(3): 851–852.
- [152] Aberer W, Bygum A, Nair N. i wsp. Safety and convenience of self-administered icatibant for the treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(2): AB32.
- [153] Maurer M, Longhurst H, Li HH. i wsp. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant: A comparison of observational data with clinical trial data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(2 SUPPL. 1): AB32.
- [154] Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168(3): 303–307.
- [155] Longhurst H, Aberer W, Bouillet L. i wsp. Benefits of Early Administration with Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): AB33.
- [156] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Fabien V. i wsp. Clinical Response to Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Type III with Icatibant. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): AB33.

9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego oraz główne przyczyny wystąpienia ataków obrzęku naczynioruchowego [55], [116].....	11
Tabela 2. Przyczyny czterech wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [13], [51], [60].....	13
Tabela 3. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II [14], [73], [116].....	15
Tabela 4. Liczba zdiagnozowanych przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w poszczególnych krajach europejskich (dane z lat 2004–2009) [76], [77], [78], [79], [80], [81].....	19
Tabela 5. Leczenie stosowane w przypadku wystąpienia ostrego ataku obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [64], [101], [102].....	21
Tabela 6. Profilaktyka krótkoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego [5], [14], [18], [99].....	25
Tabela 7. Profilaktyka długoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego [99], [101].....	26
Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (listopad 2014 rok).....	27
Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu objawowym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (listopad 2014 rok).....	41
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu objawowym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (listopad 2014 rok).....	42
Tabela 11. Dane sprzedażowe (liczba sprzedanych opakowań) dla refundowanego konestatu alfa oraz inhibitora C1-esterazy [147].....	44
Tabela 12. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Firazyr [®] , w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.....	46
Tabela 13. Koszt konestatu alfa i inhibitora C1-esterazy (1 opakowanie) [29].....	47
Tabela 14. Charakterystyki Produktów Leczniczych: ikatybant (produkt leczniczy Firazyr [®]), inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert [®]), konestat alfa (produkt leczniczy Ruconest [®]).....	56
Tabela 15. Ośrodki kliniczne zajmujące się diagnostyką i/lub leczeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Polsce [72].....	61

Spis schematów

Schemat 1. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – typ I, II i III [5].....	60
Schemat 2. Hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego [51].....	61

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych/ nier refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 esterazy.

Tabela 14. Charakterystyki Produktów Leczniczych: ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®), inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®), konestat alfa (produkt leczniczy Ruconest®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)		
	Ikatybant (Firazyr®) [10] Interwencja wnioskowana	Inhibitor C1 esterazy (Berinert®) [17] Komparator	Konestat alfa (Ruconest®) [20] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, inne leki stosowane w chorobach serca/ kod ATC: C01EB19.	Grupa farmakoterapeutyczna: C1-inhibitor/ kod ATC: B06AC01.	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki pozostałe środki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym/ kod ATC: B06AC04.
Mechanizm działania	HAE (choroba autosomalna dominująca) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. HAE przejawia się w postaci przemijających napadów obrzęku podskórnego i (lub) podśluzówkowego, obejmującego górne drogi oddechowe, skórę i przewód pokarmowy. Napad zwykle trwa 2 do 5 dni. Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny dekapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest	Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych i działa jak inne białka tej grupy, tj.: antytrombina III, Ralpha-2-antyplazmina, Ralpha-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.	Białko osocza C1INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza <i>in vivo</i> . U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1INH. C1INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz

	kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.		(proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konstatu alfa na następujące proteazy docelowe <i>in vitro</i> : aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1INH pochodzącego z osocza ludzkiego.
Wskazania do stosowania	W leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.	W leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.
Populacja	Dorośli/ Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Firazyr u dzieci w wieku 0–18 lat.	Dorośli, dzieci.	Dorośli/ Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ruconest® u dzieci w wieku od 0 do 12 lat.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Firazyr 30 mg. W większości przypadków jedno wstrzyknięcie preparatu Firazyr® jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia preparatu Firazyr® w okresie 24 godzin.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> Informacje na temat stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant.</p> <p><u>Niewydolność wątroby:</u> Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby</p> <p><u>Niewydolność nerek:</u> Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> <u>Dorośli:</u> Leczenie ostrego napadu naczynioruchowego: 20 j.m. na kilogram masy ciała, przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego: 1000 j.m. na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Leczenie ostrego napadu naczynioruchowego: 20 j.m. na kilogram masy ciała, przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego: 15–30 j.m. na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym. Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem okoliczności klinicznych (np. typ zabiegu ciężkość).</p>	<p><u>Dawkowanie</u> <u>Dorośli o masie ciała do 84 kg:</u> Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała. <u>Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej:</u> Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie fiołki). W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest®. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 j./kg masy ciała do 4200 j.). Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin</p> <p><u>Obliczenie dawki:</u> Należy określić masę ciała pacjenta. - <u>Dorośli o masie ciała do 84 kg:</u> U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru: Objętość do podania (ml) = masa ciała (kg) razy 50 (j./kg)/150 (j./ml) = masa ciała (kg)/ 3. - <u>Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej:</u> U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml – co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 estazy). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

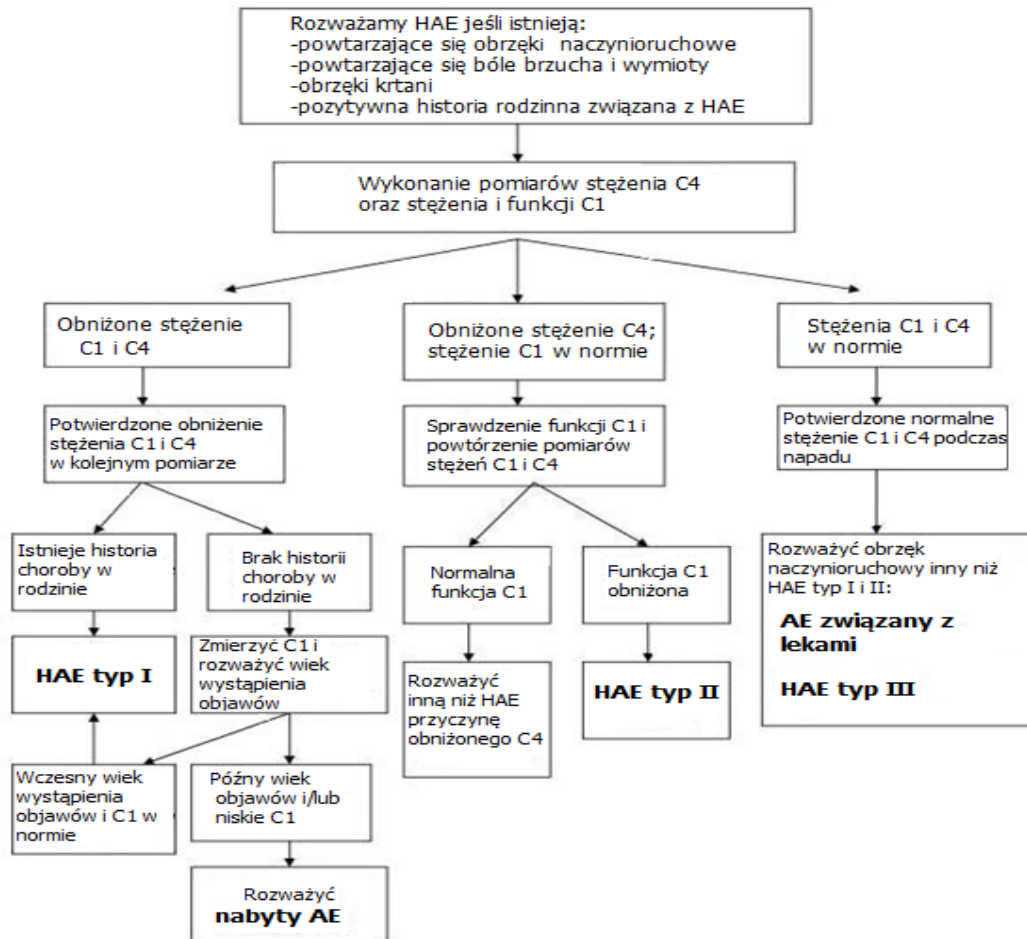


	<p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Firazyr u dzieci w wieku 0–18 lat.</p> <p><u>Sposób podania leku:</u> Firazyr® przeznaczony jest do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha. Firazyr® może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia. Decyzję o rozpoczęciu samodzielnego podawania produktu Firazyr® powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p>		<p>Ruconest® u dzieci w wieku od 0 do 12 lat.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat):</u> Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest®.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ konestat alfa nie podlega klirensowi nerkowemu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Do podawania dożylnego.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Podskórnie/ Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 30 mg.	Dożylnie/ Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji w dawce 500 j.m.	Dożylna/ Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 2100 jednostek konestatu alfa.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.	- znane lub podejrzewane uczulenie na króliki, - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Firazyr® zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).	<u>Działania niepożądane:</u> Zaburzenia naczyniowe: rzadko występuje rozwój zakrzepicy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku: rzadko wzrost temperatury i reakcje w miejscu podania. Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko reakcje alergiczne lub anafilaktyczne.	Doświadczenie kliniczne przemawiające za bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Ruconest® oparte jest na 300 podaniach (83 podania zdrowym osobom lub pacjentom z bezobjawowym HAE oraz 217 podań 119 pacjentom z HAE). Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Shire Orphan Therapies GmbH, Friedrichstrasse 149, D-10117 Berlin, Niemcy	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Niemcy	Pharming Group N.V., Darwinweg 24, NL-2333 CR LEIDEN, Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/461/001 EU/1/08/461/002	15705	EU/1/10/641/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	11.07.2008	17.06.2009	28.10.2010

10.2. DODATKOWE TABELY I SCHEMATY

Schemat 1. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – typ I, II i III [5].



Schemat 2. Hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego [51].

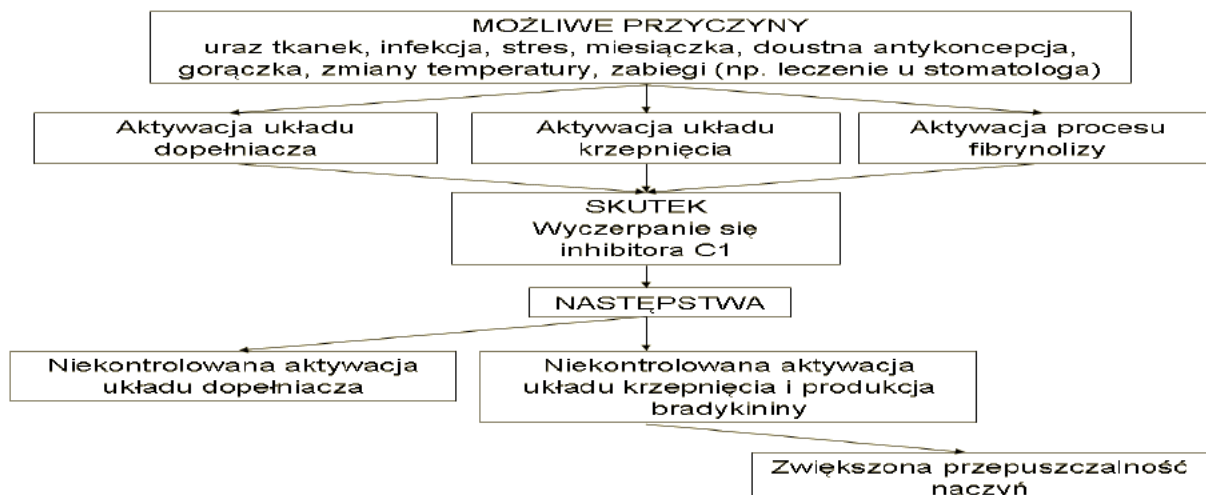


Tabela 15. Ośrodki kliniczne zajmujące się diagnostyką i/lub leczeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Polsce [72].

		Adres	Rola kliniczna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.