



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Firazyr (ikatybant)
we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu
napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych
dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.**

Analiza weryfikacyjna

Nr AOTMiT-OT-4350-3/2015

Data ukończenia: 13.03.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Polska Sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BER	Berinert (ludzki osoczopochodny koncentrat inhibitora C1 INH)
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
C1-INH	inhibitor C1-esterazy
DES	symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>Discrete Event Simulation</i>)
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. <i>fresh frozen plasma</i>)
FIR	Firazyr (ikatybant)
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i>)
LnHR	zlogarytmowane ryzyko względne
m.c.	masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLC	Placebo
RUC	Ruconest (konestat alfa)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.2.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	57
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	57
4. Ocena analizy ekonomicznej	60
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	60
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	60
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	71
5. Ocena analizy wpływu na budżet	74
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	82
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	82
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	87
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	88
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	90
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	90
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	91
9.1. Rekomendacje kliniczne	91
9.2. Rekomendacje refundacyjne	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	93
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	94
11. Opinie ekspertów	96
12. Kluczowe informacje i wnioski	97
13. Źródła	103
13.1. Piśmiennictwo	103
13.2. Tabele z charakterystyką opisów przypadków włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	108
13.3. Tabele z wynikami analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla badań o niższej wiarygodności.	110
13.4. Zmiany wprowadzone w makrze „CommandButton4_Click”, arkusz „Wyniki BIA”.	119
14. Załączniki	120

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-4610-964(2)/MKR/14 (08.01.2015)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Firazyr (ikatybant), ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml, EAN 5909990740635

Wnioskowane wskazanie: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Shire Orphan Therapies GmbH
Friedrichstrasse 149
D-10117 Berlin
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. CSL Behring GmbH – Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki)
2. Pharming Group N.V. – Ruconest (konestat alfa)
3. Sanofi-Aventis France – Exacyl (kwas traneksamowy)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant), ampułko-strzykawka o pojemności 3ml, EAN 5909990740635we wskazaniu leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1) został przekazany do AOTMiT dnia 8 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLR-4610-964(2)/MKR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Zal. 1. ██████████. et al. Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) ANALIZA PROBLEMU DECZYJNEGO (APD). Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 2. ██████████. et al. Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ. Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 3. ██████████. et al. Ocena opłacalności współfinansowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w warunkach polskich w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 4. ██████████. et al. Ocena opłacalności współfinansowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Centrum HTA, Kraków 2014

Pismem z dnia 5 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-3/AGi_TG_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 18 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-964(4)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji i przedstawił dodatkowe wyjaśnienia, które między innymi dotyczyły uściślenia wnioskowanego wskazania dla leku Firazyr. Wskazanie we wniosku refundacyjnym brzmiało: "Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1)". Wnioskodawca w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań uznał za właściwe dla wszystkich załączonych dokumentów wskazanie brzmiące następująco: „leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”. Dane zawarte w niniejszej analizie weryfikacyjnej uwzględniają odpowiedź wnioskodawcy.

Tabela 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi

Niespełnione wymaganie z Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)
W ramach analiza klinicznej:	
§ 4. ust. 3 Rozporządzenia	TAK
W ramach analizy ekonomicznej:	
§ 5. ust. 1-11 Rozporządzenia	TAK
§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia	NIE
§ 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia	NIE
§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia	TAK (błąd działania programu po stronie AOTMiT)

§ 5. ust. 3 i 4 Rozporządzenia	NIE
§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia	NIE
W ramach analizy wpływu na budżet:	
§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia	TAK
§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia	TAK
§ 6. ust. 3 Rozporządzenia	TAK
Inne	
Niezgodność danych wejściowych przedstawionych w analizie ekonomicznej	TAK

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Leczenie produktem leczniczym zawierającym ikatybant nie stanowiło jeszcze przedmiotu prac Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

We wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy przedmiotem oceny Agencji były dotychczas 3 produkty lecznicze konestat alfa, berinert oraz stanazolol. W poniższej tabeli przedstawiono skrótove informacje.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>Finansowanie leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki) we wskazaniu przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci) lek dostępny w aptece za odpłatnością ryczałtową</p>	
<p>Stanowisko RP nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) we wskazaniach: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci). Lek powinien być dostępny za opłatą ryczałtową, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada, z uwagi na wysoki koszt leku, sugeruje zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Mechanizm działania produktu leczniczego Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych form terapii stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym. Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewielką liczbę pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml, we wskazaniach: –przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci), –przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci), w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, w odrębnej grupie limitowej, z kategorią odpłatności ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym (produkt leczniczy Ruconest). Także opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe zalecają stosowanie substytucji inhibitora C1-esterazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków związanych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej konieczności zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na wysoki koszt leku.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie leku Ruconest (konestat alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”		
<p>Stanowisko RP nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”.</p> <p>Jednocześnie Rada 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Jest to rekombinowany, króliczy inhibitor esterazy C1, szybko przerywający ostre napady u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, po podaniu dożylnym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony. U uczulonych na białko królika (ok. 5% populacji), należy stosować preparat innego pochodzenia. W przypadkach opornych, stosuje się inhibitor kalikreiny lub bloker receptora bradykininy. Rada uważa, że w tych wskazaniach program lekowy jest zbyt trudny do realizacji.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest konestat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Ruconest w podaniu dożylnym jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w przerywaniu ostrych napadów u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony.”</p>
Zasadność wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy		
<p>Stanowisko RP nr 92/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 68/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Winstrol (stanozolol) jest lekiem anabolicznym (17-alkilowana pochodna androgenów), zwiększającym syntezę inhibitora C1 esterazy w wątrobie. Siła dowodów naukowych dotyczących efektywności stanozololu we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym jest bardzo mała. Nie wykazano różnicy między danazolem (dostępnym w Polsce) a stanozolem. Wg opinii 8 towarzystw naukowych, oba te leki, podobne w budowie i działaniu, mogą być stosowane w drugiej linii profilaktyki często nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stanozolol nie jest zarejestrowany przez EMA, zaś w USA i na Węgrzech został wycofany. Stanozolol sprowadzany był w Polsce na import docelowy w 3-7 przypadkach rocznie. Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie do jego finansowania ze środków publicznych. Stanozolol jest jednym z nielegalnych środków dopingujących w sporcie</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Siła dowodów naukowych dotyczących efektywności leku w przedmiotowym wskazaniu jest niewielka. Nie wykazano również różnicy między stanozolem a danazolem- lekami wykazującymi podobieństwo w strukturze oraz działaniu i, zgodnie z opiniami kilku towarzystw naukowych, mogącymi znaleźć zastosowanie w drugiej linii profilaktyki często nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stanozolol nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej. Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania leku ze środków publicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny. Typowo obrzęk zlokalizowany jest w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolicach narządów płciowych, dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i w przewodzie pokarmowym. (Szczeklik 2014)

Epidemiologia

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000 – 100 000 osób. Typ I stanowi 80–85%, a typ II około 15% przypadków (Szczeklik 2014). Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-1 300. W Polsce zdiagnozowanych i leczonych jest około 240 osób, z około 100 rodzin. Uznaje się, że duża liczba chorych nie doświadczyła na tyle dużego obrzęku, który skłaniałby do poszerzonej diagnostyki. (AOTM-OT-4350-29/2013)

Etiologia i patogeneza

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest z niedoborem C1-INH. Schorzenie to dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Tradycyjny podział wyróżnia dwa warianty HAE (typ I, typ II), oba związane z mutacjami genu dla C1-INH zlokalizowanego na jedenastym chromosomie.

Podczas ataku HAE dochodzi do wzrostu stężenia bradykininy w osoczu. Bradykinina łączy się ze swoistym receptorem 2 (Bk2R), zlokalizowanym w różnych tkankach, w tym także na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego. Połączenie bradykininy z receptorem wiąże się z rozszerzeniem i zwiększeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych podskórnych i podśluzówkowych oraz z ostrym bólem. (Szczeklik 2014)

Klasyfikacja:

ICD-10 D84.1

Typ I występujący u 85% chorych z HAE charakteryzuje się niskim stężeniem C1-INH w osoczu, co jest spowodowane upośledzoną jego produkcją na skutek licznych mutacji w genie.

Typ II w przebiegu którego stężenie C1-INH w osoczu jest prawidłowe lub zwiększone, ale jest on pozbawiony aktywności biologicznej, występuje u pozostałych 15% chorych z HAE.

Obraz kliniczny

W typach I i II pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, chociaż mogą przez wiele lat nie pojawić się wcale, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności C1-INH. Z wiekiem nasilenie objawów oraz ich częstość maleją i mogą one zupełnie ustąpić około 70-80 roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i ich częstość różnią się między poszczególnymi chorymi. U niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, u innych raz na kilka lat. Obrzęk pojawia się najczęściej nieoczekiwanie, chociaż zauważono, że może być wywołany m.in. przez: stres, urazy tkanek (zwłaszcza leczenie stomatologiczne – nawet 50% przypadków), ucisk tkanek, infekcję, miesiączkę, przyjmowanie doustnej antykoncepcji oraz narażenie na wysoką lub niską temperaturę. Podkreśla się także rolę czynników endogennych, które na skutek aktywacji dopełniacza mogą powodować pojawienie się objawów. Dotyczy to zwłaszcza ognisk zapalnych w organizmie (próchnica zębów, zapalenie migdałków i zatok, ropne zmiany skórne). Opisywana jest również rola niektórych patogenów w powstawaniu obrzęku. Wykazano, na przykład, że ataki ze strony przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych *Helicobacter pylori*, a objawy ogólne u osób zakażonych wirusami (EBV i parwowirus B19). Charakterystycznym objawem klinicznym choroby jest nawracający obrzęk, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Zajmuje tkankę podskórną i podśluzówkową, narasta powoli i stopniowo (przez 12-36 godzin). Może osiągać duże rozmiary i ustępuje samoistnie po około 2-5 dniach. Jest dobrze odgraniczony od sąsiednich tkanek, nie towarzyszy mu świąd ani pokrzywka. Jednakże w okresie narastania obrzęku może pojawić się rumień prodromalny, który można pomylić z pokrzywką. Różnicujący jednak jest fakt jego nieustępowania po leczeniu przeciwhistaminowym. Niekiedy chory odczuwa ból, który nie jest związany bezpośrednio z obrzękiem, ale z uciskiem na okoliczne tkanki. Najczęstsza lokalizacja

obrzęku to kończyny, zarówno górne, jak i dolne, twarz, jama ustna (język, podniebienie miękkie) i genitalia. Obrzęki skórne występują prawie u wszystkich chorych. Do typowych lokalizacji powstawania obrzęku należą również błona podśluzowa przewodu pokarmowego oraz górne drogi oddechowe (głównie krtani). Rzadsze objawy HAE to bóle głowy, zajęcie pęcherza moczowego (anuria, zastój moczu w pęcherzu), nerek (kolka nerkowa) czy obrzęk mięśni (AOTM-OT-4350-29/2013).

Monitorowanie

Pomiar stężenia C4 oraz stężenia i/lub aktywności C1 INH służy do monitorowania efektu terapeutycznego u pacjentów. Pacjenci z powtarzającym się obrzękiem jamy ustnej i/lub krtani powinni być hospitalizowani na oddziałach z możliwością wykonania szybkiej intubacji (Szczeklik 2014).

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie intensywne. W ramach opieki przewlekłej szczególną uwagę należy zwracać na chorych, u których wystąpił choć raz epizod obrzęku w jamie ustnej i (lub) krtani. W momencie kolejnego wystąpienia objawów powinni być niezwłocznie hospitalizowani w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie istnieje możliwość intubacji oraz podłączenia do respiratora lub wykonania tracheotomii w przypadku ograniczenia drożności dróg oddechowych. Objawami związanymi ze stanem zagrożenia życia w związku z ryzykiem ostrej niewydolności oddechowej są obrzęk twarzy i górnych dróg oddechowych (obrzęk języka, błony śluzowej jamy ustnej i gardła, chrypka). Nawet powoli nasilający się obrzęk może w ciągu kilku minut doprowadzić do zamknięcia dróg oddechowych. Chorych z ostrym obrzękiem gardła i górnych dróg oddechowych należy obserwować co najmniej 24 h. W sytuacji wystąpienia objawów brzusznych leczenie jest przede wszystkim objawowe – stosuje się leki przeciwbólowe, uzupełnianie płynów, leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe. Przy nasilonych atakach należy uzupełnić niedobór C1 INH. W przypadku obrzęków obwodowych (zlokalizowanych głównie w skórze) leczenie przyczynowe zazwyczaj nie jest konieczne (AOTM-OT-4350-29/2013).

Leczenie ostrego HAE zależy od jego nasilenia. U chorych z niedoborem C1 INH leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i adrenalina są nieskuteczne.

1. Koncentrat INH C1 – lek z wyboru w przypadku obrzęku zagrażającego życiu (głównie krtani), do rozważenia u chorych z ciężkim obrzękiem ściany jelita. W zależności od masy ciała (<50 kg; ≥ 50 kg; <100 kg; ≥ 100 kg) podaje się odpowiednio 500, 1000 lub 1500 IU. Efekt kliniczny pojawia się po 0,5 – 1,5 h, a objawy ustępują w ciągu ok. 24 h.
2. Atenuowane androgeny – stanozolol (do 16 mg/d) albo danazol (do 1g/d), można podać chorym z obrzękiem obwodowym lub obrzękiem ściany jelita, aby uzyskać szybsze ustąpienie objawów. Trzeba pamiętać, że działanie androgenów zaczyna się dopiero po kilku godzinach od podania. U większości pacjentów można kontrolować objawy poprzez stosowanie 50-200 mg dziennie lub co drugi dzień. Nie wolno stosować podczas I i II trymestru ciąży.
3. Modulatory szlaku kinin – ekalantyd (rekombinowany inhibitor kalikreiny, podawany s.c.) i ikatybant (wybiórczy antagonistą BK2R, dorośli: 30 mg s.c.); leki te dają efekt kliniczny do 4h od podania.
4. Leki przeciwbólowe (np. NLPZ) – można podać chorym z obrzękiem ściany jelita w celu złagodzenia bólu.
5. Świeżo mrożone osocze – podaje się (400 ml) w ostateczności, tylko wtedy gdy koncentrat C1 INH nie jest dostępny; paradoksalnie może nasilić objawy. (Szczeklik 2014)

Przebieg naturalny i rokowanie

W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji. Choć w HAE niedobór INH C1 występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. U ok. 5% chorych z niedoborem inhibitora nie występują żadne objawy kliniczne. Podśluzówkowy obrzęk gardła, języka lub krtani występuje przynajmniej raz w życiu u ok. 50% chorych, a u części powtarza się wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp. (Szczeklik 2014) Chorzy na HAE spotykają się z trudnościami w znalezieniu zatrudnienia oraz koniecznością stosunkowo częstych nieobecności w pracy w związku z występowaniem obrzęku, co również przekłada się na obniżenie jakości życia u tych osób.

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-29/2013, <http://hae.org.pl/>, Szczeklik 2014

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, wielkość opakowania, EAN	Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml zawiera octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg katybantu, EAN 5909990740635
Substancja czynna	ikatybant
Droga podania	podskórną
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. Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Źródło: ChPL Firazyr

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	CENTRALNA
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	11 lipca 2008 r.
Wnioskowanie wskazanie	leczenie ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inh bitora esterazy C1
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<i>Firazyr jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.</i> <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. W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć preparatu Firazyr na miesiąc. <u>Sposób podania leku</u> Firazyr jest przeznaczony 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

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

	naczynioruchowego. Każda ampułko-strzykawka z produktem Firazyr jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.
Wskazania wg ChPL	Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema; HAE</i>) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

Źródło: ChPL Firazyr

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zawarte w ChPL ponieważ dotyczy jedynie zagrażających życiu ataków HAE u osób dorosłych.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 9 lutego 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ostrych ataków HAE. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku polskim i angielskim. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Przy tworzeniu niniejszego rozdziału korzystano z analizy nr AOTM-OT-4350-29/2013).

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (CHAEN 2014, Konsensus brytyjskich ekspertów 2014, HAIWG 2014, US Hereditary Angioedema Association (HAEA) 2014, WAO 2012, Międzynarodowy konsensus na temat wrodzonego i nabytego obrzęku naczynioruchowego 2012, ASCIA 2012, Japanese Association for Complement Research 2012, ASBAI 2011, DGA 2011, SEAIC 2011, SNBHW 2011, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010). Szczegóły zamieszczono w Tabeli 6. Nie odnaleziono polskich rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii.

12 rekomendacji pozytywnie oceniały stosowanie ikatybantu w leczeniu ostrych ataków HAE (rekomendacja Japanese Association for Complement Research 2012 nie wymienia ikatybantu). Wśród innych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrych ataków HAE wymieniono: osoczo pochodny C1-INH, rekombinowany C1-INH, konestat alfa, ekalantyd, SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza, kwas traneksamowy, danazol, stanazolol.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie i profilaktyka krótkoterminowa ostrych ataków HAE

Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
CHAEN 2014 Canadian Hereditary Angioedema Network, Autorzy rekomendacji zadeklarowali brak konfliktu interesów	Przegląd literatury i konsensus ekspertów	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skuteczna terapia powinna być stosowana do leczenia ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego w celu zmniejszenia czasu trwania i nasilenia ataku. 2. pdC1-INH, ikatybant, ekalantyd, konestat alfa są skutecznymi lekami w terapii ostrych ataków HAE. 3. Atenuowane androgeny i kwas traneksamowy nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych napadów. 4. Mrożone osocze może być użyte w przypadku gdy inne zalecane leczenie nie jest dostępne. 5. Zaleca się wczesne leczenie napadów. 6. Wszystkie napady HAE zlokalizowane w obrębie górnych dróg oddechowych stanowią zagrożenie życia i muszą być jak najszybciej leczone. Zaleca się obserwację na oddziale ratunkowym. 7. Wszyscy kwalifikujący się pacjenci powinni być uczeni samodzielnego podawania leków dostępnych do leczenia nagłych ataków.
Konsensus brytyjskich ekspertów 2014 Autorzy zgłosili konflikt interesów Finansowanie: HAE UK	Konsensus oparty na badaniu kwestionariuszowym ekspertów	<ol style="list-style-type: none"> 1. Każdy pacjent powinien mieć zapewnioną co najmniej jedną dawkę leku do jak najszybszego podania. 2. Pacjenci powinni przyjmować leczenie ze względu na stan kliniczny a nie względy finansowe. 3. C1 INH, konestat alfa i ikatybant są zalecane w leczeniu ostrych ataków HAE. 4. Ikatybant może być szczególnie zalecany do samodzielnego podawania. 5. C1 INH jest leczeniem z wyboru w przypadku nagłych ataków u dzieci, kobiet w ciąży, karmiących i chcących zajść w ciążę.
HAIWG 2014 Hereditary Angioedema International Working Group	Konsensus ekspertów w oparciu o wyniki badań klinicznych	<p>Leki zalecane w leczeniu HAE: C1-INH, konestat alfa, ikatybant, ekalantyd, kwas ε-aminokapronowy, kwas traneksamowy, stanazolol, danazol.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym HAE powinni być zaopatrzeni w lek, który cofa atak HAE.</p>

Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów		Lek ten powinien być podany w momencie kiedy zaczynają się pojawiać pierwsze symptomy ataku. Zaleca się, aby pacjenci byli instruowani samodzielnego podania leku podskórnym lub dożylnie.
US Hereditary Angioedema Association (HAEA)	Przegląd literatury i wytycznych oraz konsensus ekspertów.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie na żądanie jest najskuteczniejsze w przypadku gdy lek podany jest jak najszybciej. 2. Wszystkie ataki zlokalizowane w okolicach brzucha, twarzy, ust i górnych dróg oddechowych powinny być leczone jak najszybciej. 3. Lekami zalecanymi w leczeniu ostrych ataków HAE są: C1 INH, konestat alfa, ekalantyd i ikatybant. Starszą technologią medyczną jest FFP. Lekarz prowadzący powinien zdecydować, który z wymienionych leków jest najlepszy dla danego pacjenta. 4. Pacjenci doświadczający obrzęku krtani, języka lub gardła powinni zgłosić się na oddział ratunkowy, nawet po wcześniejszym, samodzielnym podaniu leku.
WAO 2012 World Allergy Organization Nie zgłoszono konfliktu interesów CSL Behring, Marburg, Germany; Dyax, Cambridge, MA; Pharming, Leiden, the Netherlands; Shire, Dublin, Ireland; and ViroPharma, Exton, PA wspierały finansowo pracę nad dokumentem i spotkania.	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów (jakość i siłę rekomendacji oceniono w skali GRADE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. We wszystkich atakach, które powodują osłabienie / zaburzenia i / lub obejmują okolice twarzy, szyi, lub brzucha należy rozważyć leczenie na żądanie. Leczenia ataków obejmujących górne drogi oddechowe jest obowiązkowe (D, silna). 2. Rekomenduje się leczenie ataków najszybciej jak to możliwe (D, silna) 3. Rekomenduje się leczenie ataków HAE przy pomocy C1 INH, ekalantytu, ikatybantu (A, silna) 4. W przypadku, gdy powyższe leki są niedostępne, stosować należy SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza (FFP) (D, silna) 5. Rekomenduje się wczesne wykonanie intubacji lub tracheotomii w postępującym obrzęku górnych dróg oddechowych. (D, silna) 6. Nie rekomenduje się użycia doustnych antyfibrynolityków w leczeniu ataków choroby (A, silna) 7. Rekomenduje się aby pacjenci otrzymywali leczenie dodatkowe (leczenie bólu, wlewy dożylnie, leczenie podtrzymujące), leczenie podstawowe nie powinno być opóźniane (D, silna). 8. Zaleca się aby pacjenci posiadali i nosili przy sobie lek na żądanie wystarczający na 2 ataki (D, silna). 9. Pacjenci powinni być uczeni samodzielnego podania używanego leku, jeśli pozwala na to specyfikacja leku.
Międzynarodowy konsensus na temat wrodzonego i nabytego obrzęku naczyń nerwowych 2012 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, European Association of Allergy and Clinical Immunology, World Allergy Organization Autorzy zgłosili konflikt interesów	Przegląd literatury, opublikowanych wytycznych i ekspertyzy kliniczne. W przypadku braku dowodów naukowych zawartość była uzgadniana na podstawie uzgodnień autorów.	Wszyscy pacjenci z HAE powinni mieć ustalony plan postępowania na wypadek wystąpienia ataku oraz powinni mieć dostęp do przynajmniej jednego z leków: osoczo-pochodny lub rekombinowany C1-INH, ikatybant, ekalantyd . Leki te są skuteczne i bezpieczne, przy czym ich skuteczność jest największa kiedy podane są jak najszybciej po rozpoczęciu ataku. W przypadku kiedy nie ma dostępu do wyżej wymienionych leków, należy podać świeżo mrożone osocze . FFP jest skuteczne w leczeniu ataków HAE jednak może się wiązać z pogorszeniem stanu pacjenta lub zakażeniem wirusowym.
ASCIA 2012 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Brak danych dot. konfliktu interesów	Brak informacji	Stosowanie FFP jest zalecane jedynie w przypadku braku dostępności leków rekomendowanych w leczeniu napadów HAE. W przypadku ostrych napadów obrzęku naczyń nerwowych zaleca się stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu . Autorzy wytycznych wskazują na bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję tych leków. Napady obrzęku podskórnego powodujące łagodny lub umiarkowany dyskomfort mogą nie wymagać leczenia. W tym przypadku można zastosować leczenia objawowe (paracetamol, NLPZ, opiaty). Podanie danazolu lub kwasy traneksamowego może zmniejszyć lub skrócić napad, ale nie ma na to dobrej jakości dowodów. W przypadku jeśli atak HAE jest bardzo nasilony, zaleca się zastosowanie C1 INH lub ikatybantu .


Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje																																
		<p>Niektóre napady HAE w okolicach jamy brzusznej mogą nie wymagać leczenia i ustępują podczas odpoczynku i leczenia przeciwbólowego. Napady powodujące silny ból brzucha, wzdęcia i wymioty mogą wymagać hospitalizacji i leczenia opiatami oraz uzupełniania płynów. Wczesne podanie ikatybantu w tym przypadku może temu zapobiec.</p> <p>Objawy obrzęku górnych dróg oddechowych są bezwzględnie wskazaniami do podania ikatybantu lub koncentratu C1 INH. Leczenie powinno rozpocząć się jeszcze w domu poprzez samodzielne podanie rekomendowanych leków. Brak odpowiedzi na leczenie w ciągu 1h jest wskazaniem do ponownego podania leku. Pacjent powinien być przewieziony na oddział medycyny ratunkowej z dostępem do intubacji lub tracheotomii.</p>																																
<p>Japanese Association for Complement Research 2012</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	Brak informacji	<p>Leczenie napadów HAE</p> <ol style="list-style-type: none"> Obrzęk krtaniowy <ol style="list-style-type: none"> C1-INH (500 j. u osób <50 kg i 1000-1500 j. u osób >50kg, i.v.) Intubacja dotchawicza lub tracheotomia na oddziale intensywnej opieki w celu leczenia zwężenia dróg oddechowych Obrzęk podskórny (wyłączając twarz i okolice szyi) <ol style="list-style-type: none"> Obserwacja W przypadku braku poprawy podanie kwasu traneksamowego w dawce 15 mg/kg masy ciała co 4 godziny. W przypadku braku poprawy po podaniu kwasu traneksamowego należy podać C1-INH (500 j. u osób <50 kg i 1000-1500 j. u osób >50kg, i.v.) Obrzęk podskórny (twarz i okolice szyi) oraz objawy brzuszne <ol style="list-style-type: none"> kw. traneksamowy w dawce 15 mg/kg masy ciała co 4 godziny C1-INH (500 j. u osób <50 kg i 1000-1500 j. u osób >50kg, i.v.) 																																
<p>ASBAI 2011</p> <p>Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia</p> <p>Brak informacji na temat konfliktu interesów</p>	Konsensus ekspertów	<p>Obrzęk pojawiający się obwodowo rzadko wymaga leczenia, jednak danazol podany na początku ataku może skrócić atak i jego objawy (D).</p> <p>Napady brzuszne mogą być niezwykle bolesne i może im towarzyszyć biegunka, wymioty. Pacjenci z silnymi atakami brzuszными mogą wymagać podawania płynów, antymimetyków i leków przeciwbólowych. Leki przeciwskurczowe i narkotyczne mogą być podawane w leczeniu intensywnego bólu.</p> <p>Silny obrzęk krtani może wymagać intubacji lub tracheotomii, podawania tlenu i monitorowania pulsoksymetrem.</p> <p>W przypadku szczególnie nasilonych ataków leczeniem z wyboru jest podanie C1-INH (A), konestatu alfa, ekalantyd lub ikatybantu (B). W krajach, w których nie ma dostępu do wyżej wymienionych leków zaleca się podanie FFP (D).</p> <table border="1" data-bbox="887 975 1711 1294"> <thead> <tr> <th colspan="5">Postępowanie w leczeniu ostrych napadów HAE</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Leczenie</th> <th colspan="2">Obrzęk skóry</th> <th rowspan="2">Obrzęk brzuszny</th> <th rowspan="2">Obrzęk krtaniowy</th> </tr> <tr> <th>Tułów i kończyny</th> <th>Twarz i okolice szyi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Obserwacja</td> <td>+/-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Kwas traneksamowy</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Koncentrat C1-INH, ikatybant, ekalantyd</td> <td>+/-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Oddział ratunkowy</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>+ zalecane, +/- rozważyć zalecenie, - przeciwwskazane</p>	Postępowanie w leczeniu ostrych napadów HAE					Leczenie	Obrzęk skóry		Obrzęk brzuszny	Obrzęk krtaniowy	Tułów i kończyny	Twarz i okolice szyi	Obserwacja	+/-	-	-	-	Kwas traneksamowy	+	+	+	+	Koncentrat C1-INH, ikatybant, ekalantyd	+/-	+	+	+	Oddział ratunkowy	-	-	-	+
Postępowanie w leczeniu ostrych napadów HAE																																		
Leczenie	Obrzęk skóry		Obrzęk brzuszny	Obrzęk krtaniowy																														
	Tułów i kończyny	Twarz i okolice szyi																																
Obserwacja	+/-	-	-	-																														
Kwas traneksamowy	+	+	+	+																														
Koncentrat C1-INH, ikatybant, ekalantyd	+/-	+	+	+																														
Oddział ratunkowy	-	-	-	+																														

Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
DGA 2011 Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Przegląd literatury, nie sformalizowany konsensus ekspertów	Zaleca się leczenie obrzęku skóry który jest rozległy i utrudnia funkcjonowanie pacjenta. Obrzęk twarzy powinien być leczony ze względu na fakt, że dość często poprzedza obrzęk krtani. Obrzęk brzuszny może być leczony lekami przeciwskurczowymi, jednak większość ataków brzusznych jest bardzo bolesnych i wymaga leczenia C1-INH lub ikatybantem . Pacjenci z obrzękiem krtani lub gardła wymagają natychmiastowego leczenia koncentratem C1-INH lub ikatybantem (leczenie z wyboru) oraz obserwacji w szpitalu z możliwością wykonania intubacji lub tracheotomii/konkotomii. Androgeny i kwas traneksamowy nie są odpowiednie do leczenia napadów HAE.
SEaic 2011 Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology 2011 Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów Publikacja została zfinansowana przez SEaic oraz IdiPaz	Przegląd literatury i konsensus ekspertów Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema	Nie należy opóźniać podania leku, szczególnie jeśli umiejscowienie obrzęku jest zagrożeniem dla życia. Wskazania do leczenia zależą od umiejscowienia i nasilenia obrzęku. Wszystkie ataki obrzęku głośni, okolicy twarzowo-szyjnej i gardłowo-krtaniowej, jak również większość obrzęków brzusznych powinna być leczona. W leczeniu obrzęków obwodowych powinno się brać pod uwagę wpływ na jakość życia pacjenta. Leki zalecane w leczeniu ostrych ataków HAE : 1.Osoczowy koncentrat C1-INH 2.Ikатыbant 3.Inne leki: a.Ekalantyd b.FFP c.Kwas traneksamowy i.v. 4.Inne leki w fazie rozwoju: rekombinowany C1-INH
SNBHW 2011 Brak informacji na temat konfliktu interesów	Informacja dla pacjenta recenzowana przez ekspertów z Uniwersytetu w Gottenburgu	Wśród leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków wymienia się: C1-INH, konestat alfa, ikatybant, kwas traneksamowy, FFP . Zaleca się, aby każdy pacjent posiadał właściwy lek do leczenia napadów choroby. W przypadku łagodnych napadów pomocny może być odpoczynek, podanie diuretyków i unikanie alkoholu.
International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010 (Bowen 2010) Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów. Wytyczne są efektem cyklicznych aktualizacji wytycznych z 2003 roku – Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie ataku powinno zostać rozpoczęte tak szybko jak to możliwe. Rekomenduje się podawanie osoczowego C1-INH dożylnie w dawce 20 j./kg lub ikatybantu 30 mg podskórnie lub ekalantytu 30 mg podskórnie. Rekomenduje się podanie konestatu alfa. Jeśli nie są dostępne powyższe leki rekomenduje się podanie SDP lub preparatu mrożonego osocza. Możliwe jest też podanie podwójnej dawki androgenów pacjentom przyjmujących profilaktykę tymi lekami. Rekomenduje się wczesną intubację pacjenta w przypadku obrzęku górnych dróg oddechowych.

Interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych

W trakcie postępowania wystąpiono łącznie do 7 ekspertów klinicznych i 2 przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów. W niniejszym raporcie wykorzystano 2 opinie.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie objawowe ostrych napadów HAE u osób dorosłych w opinii ankietowanych ekspertów i przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	- C1 inhibitor (Berinert) – 40% - rekombinowany C1 inhibitor (Ruconest) – 25% - brak aktywnego leczenia – 35%	Napady Obrzęku Naczynioruchowego zagrażające życiu, a więc napady brzuszne, obrzęki twarzy, obrzęki krtani, powinny być leczone przy użyciu wnioskowanej technologii, jak również przy użyciu refundowanych technologii. Każdy z chorych na obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się całkowicie indywidualnymi objawami i każdy reaguje inaczej na dostępne technologie. Rzeczona technologia nie zastąpi całkowicie innych technologii, jednakże może doprowadzić do zmniejszenia ich wykorzystania, w szczególności dzięki łatwości podania.	Dla pacjenta dorosłego: - C1 inhibitor (berinert) – 3 ampułki (1500 jednostek) – koszt 7 300 zł - rekombinowany C1 inhibitor (Ruconest) – 2 ampułki (4200 jednostek) – koszt 8 040 zł	Wśród technologii dostępnych w Polsce brak możliwości jednoznacznego wskazania tej, która jest bardziej efektywna. Należy przede wszystkim podkreślić, że każdy z chorych na obrzęk naczynioruchowy jest przypadkiem indywidualnym, posiadającym zindywidualizowane, inne niż pozostali, objawy schorzenia. Każdy z chorych inaczej reaguje na dostępne technologie i każdy w porozumieniu z lekarzem prowadzącym podejmuje decyzje co do wyboru tej technologii, która ma najkorzystniejszy wpływ na pacjenta.	W obowiązujących postępowaniach klinicznych stosowanych w Polsce nie występuje technologia, która jest rekomendowana. Istniejące wytyczne, zarówno krajowe, jak i międzynarodowe, wskazują jako równorzędne dostępne technologie: C1 inhibitor (Berinert), katybant (Firazyr), rekombinowany C1 inhibitor (Ruconest).
prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek	Atenuowane androgeny, leki fibrynolityczne.	Nie chodzi o zastąpienie, tylko alternatywę w leczeniu.	Leki brynolityczne.	Inhibitor C1-INH.	Inhibitor C1-INH.

* opinia dotyczy wskazania „leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).”

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę; poziom odpłatności: ryczałt; dopłata pacjenta 3,20 PLN								
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner, 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	5909990713639	241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	2257,2	2428,19	2428,19	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)
Konestat alfa	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	1 fio ka	5909990796090	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa	3456	3628,8	3702,66	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące przeglądy systematyczne: Caballero 2012, Caballero 2011, Zuraw 2008, Frank 2008, Shea 2011, Drake 2011, Buyantseva 2012, Kawalec 2013, Cole 2013, Xu 2013, Floccard 2012. Przegląd Frank 2008 wg Agencji nie jest przeglądem systematycznym, ponieważ ma jednego autora.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające bezpieczeństwo i efektywność kliniczną ikatybantu w leczeniu napadów HAE

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
Caballero 2012	Cel opracowania: Opracowanie wytycznych w zakresie terapii HAE u kobiet. Analizowana populacja: Pacjentki ze zdiagnozowanym HAE. Analizowane interwencje: Koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.	Kryteria włączenia badań: Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, inhibitor C1, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji oraz wyszukiwano publikacje po nazwiskach autorów. Uwzględniono publikacje w języku angielskim dotyczące terapii HAE u kobiet. Badania włączone: Badania z randomizacją: <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Craig i wsp. 2009; Zuraw i wsp. 2010; <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010; konestat alfa: Zuraw i wsp. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT); badania bez grupy kontrolnej: <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; konestat alfa: Choi i wsp. 2007; badania z retrospektywną grupą kontrolną: <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007; Krause i wsp. 2010.	W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące postępowania u kobiet z HAE. Wytyczne dotyczące następujących sytuacji/ stanów pacjenta: - <i>przyjmowanie antykoncepcji hormonalnej:</i> stosowanie estrogenów jest przeciwwskazane, zalecane są metody mechaniczne, wkładki domaciczne i progestyny; - <i>ciąża:</i> stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, zalecany jest koncentrat inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków obrzęku oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej; w długoterminowej profilaktyce zalecany jest również kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze; brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży: konestat alfa, ikatybant, ekalantyd; - <i>poród:</i> nie zaleca się profilaktycznego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy przed porodem, jednak powinien on być dostępny na wypadek powikłań; profilaktyczne podanie jest wskazane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego; - <i>rozpoznanie raka piersi, raka endometrium, leczenie bezpłodności, stan po aborcji, terapia menopauzy, czas menstruacji:</i> należy zastosować odpowiednie do stanu pacjentki leczenie, aby jednocześnie nie wywołać ataków obrzęku.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym, które porównywały: ikatybant z placebo (Cicardi 2010), koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo (Craig 2009) oraz badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ataków obrzęku w HAE (Bork 2007 Krause 2010, Bas 2006) i konstatu alfa (Choi 2007). Dodatkowo włączono analizę zbiorczą dotyczącą zastosowania konstatu alfa (Zuraw 2010). Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).
Caballero 2011	Cel opracowania: Opracowanie wytycznych w zakresie terapii dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego. Analizowana populacja: Pacjenci ze zdiagnozowanym HAE. Analizowane	Kryteria włączenia badań: Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: obrzęk naczyń naczynioruchowy zależny od bradykininy, dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczyń naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, estrogeny, HAE typu III, HAE związane z FXII, inhibitory konwertazy angiotensyny, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku angielskim dotyczące terapii HAE.	W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania u osób z HAE. Wytyczne dotyczyły: - <i>ostrych ataków obrzęku:</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała lub ikatybant w dawce 30 mg, można również stosować ekalantyd, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy, efektywność kliniczna konstatu alfa jest obecnie na etapie badań; - <i>długoterminowej profilaktyki:</i> zalecane jest stosowanie	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym, które porównywały: ikatybant z placebo (Cicardi 2010), koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo (Craig 2009, Kunschak 1998, Waytes 1996 konestat alfa z placebo Zuraw 2010) oraz badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w których stosowano ikatybant (Bork 2007, Krause 2010, Bas 2006) i konestat alfa (Choi 2007)

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
	interwencje: Koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.	<u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Waytes i wsp. 1996, Kunschak i wsp. 1998; Craig i wsp. 2009; Zuraw i wsp. 2010; <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010; konestat alfa: Zuraw i wsp. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT); <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; Visentin i wsp. 1998; Farkas i wsp. 2007; Terpstra i wsp. 2007; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; konestat alfa: van Doorn i wsp. 2005; Choi i wsp. 2007; <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Bork i Barnstedt 2001; Bork i wsp. 2005; Bork i wsp. 2008; <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007; Krause i wsp. 2010.	androgenów (danazol, stanozolol, oksandrolon), antyfibrynolityków (kwas traneksamowy, kwas epsylon-aminokapronowy) lub koncentrat inhibitora C1 esterazy; - <i>krótkoterminowej profilaktyki:</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanazolol) lub antyfibrynolityki (kwas traneksamowy). W wytycznych uwzględniono również postępowanie w specyficznych sytuacjach, takich jak: równoczesne stosowanie antykoncepcji hormonalnej, ciąża, podróże, transfuzje, transplantacje i postępowanie w przypadku ich wystąpienia u osób z HAE.	w leczeniu ostrych ataków obrzęku w HAE. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).
Zuraw 2008	<u>Cel opracowania:</u> Przegląd badań klinicznych w odniesieniu do leczenia osób z HAE. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym HAE. <u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88).	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano literaturę oraz doniesienia konferencyjne dotyczące efektywności klinicznej: koncentratu inhibitora C1 esterazy, konestatu alfa (rekombinowanego inhibitora C1 esterazy), inhibitora bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitora kalikreiny (ekalantyd, DX-88). <u>Badania włączone:</u> (brak danych bibliograficznych).	Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na efektywność kliniczną inhibitorów C1 esterazy, inhibitora bradykininy i inhibitora kalikreiny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym HAE. Jednak, pewne różnice w mechanizmie działania oraz biodostępności poszczególnych leków mogą mieć wpływ na ich stosowanie przez pacjentów.	Opisano w oparciu o abstrakt. Nie podano danych bibliograficznych uwzględnionych badań klinicznych.
Frank 2008	<u>Cel opracowania:</u> Przegląd badań klinicznych i ich wyników w odniesieniu do leczenia osób z HAE. <u>Analizowana</u>	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę MEDLINE lub PubMed w celu odnalezienia podwójnie zamaskowanych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów C1 esterazy, inhibitorów bradykininy i inhibitorów kalikreiny w porównaniu do placebo. <u>Badania włączone:</u>	W badaniach klinicznych I i II fazy inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitor kalikreiny okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym HAE. Uwzględnione w przeglądzie badania kliniczne dotyczyły terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą HAE, z niedoborem lub niską aktywnością inhibitora C1 esterazy. Leczenie rozpoczynano szybko 4–5 godzin po wystąpieniu	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym, które porównywały: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo (Waytes 1996) oraz badania bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania katybantu (Bork 2007, Bas

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
	<p><u>populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym HAE.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny vs placebo.</p>	<p>Badania kliniczne będące w toku lub niedawno zakończone:</p> <p><u>Badania z randomizacją:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Waytes i wsp. 1996;</p> <p><u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; Levi i wsp. 2006; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; <i>konestat alfa:</i> van Doorn i wsp. 2005;</p> <p><u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007;</p> <p><u>opisy przypadków:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Agostoni i wsp. 1980; Bork i wsp. 1979.</p>	<p>pierwszych objawów ataku. W poszczególnych badaniach uwzględniano różne rodzaje obrzęków: obwodowe, twarzowe.</p> <p>W oparciu o dotychczasowe dane produkty pochodzące z osocza wydają się być skuteczne, ale ich stosowanie niesie ze sobą ryzyko zakażenia, chociaż nie stwierdzono takiego przypadku podczas 20 lat stosowania produktu. Podawanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy nie niesie takiego zagrożenia, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem reakcji nadwrażliwości i alergii na antygeny królików, cechuje go również krótki okres półtrwania. Stosowanie ikatybantu lub ekalantylu związane jest z ryzykiem wystąpienia alergii w związku z faktem, że substancje te są białkami obcymi. Ponadto, długotrwałe stosowanie katybantu może się wiązać z ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych.</p>	<p>2006) w leczeniu ostrych ataków obrzęku w HAE. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego (Frank 2008) dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były opisami przypadków.</p>
Shea 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Analiza przydatności oceny określonych punktów końcowych stanowiących miarę skuteczności preparatów stosowanych w leczeniu osób z HAE.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym HAE.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantylid.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> oraz charakterystyki produktów leczniczych w celu odnalezienia badań klinicznych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (nie podano).</p>	<p>Pomiary punktów końcowych z zakresu czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie objęty: czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas utrzymywania się poprawy, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy w przypadku ponad 70% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,9 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa, w przypadku ponad 95% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,1 godziny (mediana) od podania leku.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem katybantu poprawę stwierdzono w ciągu 0,8 godziny (mediana), utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin stwierdzono w przypadku 74% ataków, a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 8,5–10 godziny (mediana) od podania.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ekalantylu w ciągu 4 godzin (mediana) stwierdzono poprawę w przypadku 73% ataków, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w przypadku 69% ataków, minimalne objawy obrzęku w przypadku 47% ataków.</p> <p>Pomimo braku bezpośrednich porównań poszczególnych produktów leczniczych, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej.</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W przeglądzie systematycznym nie podano dokładnych danych, jakie badania włączono.</p>

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
Drake 2011	<p>Cel opracowania: Potwierdzenie tezy, że katybant jest skuteczną metodą leczenia HAE.</p> <p>Analizowana populacja: Dorosli chorzy z HAE (typ I i II).</p> <p>Analizowane interwencje: Ikatybant, placebo, kwas traneksamowy</p>	<p>Kryteria włączenia badań: Przeszukano bazę <i>Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations</i> (24 Luty 2011), <i>Ovid MEDLINE(R)</i> (1948–2011) i <i>Ovid OLDMEDLINE(R)</i> (1946–1965), <i>Cochrane</i> za pomocą następujących słów kluczowych: <i>exp Angioedemas, Hereditary/ OR Hereditary angiooedema.mp. AND exp Receptor, Bradykinin B2/ or exp Adrenergic beta- Antagonists/ or exp Bradykinin/ or exp Angioedemas, Hereditary/ or exp Receptors, Bradykinin/</i>. Do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim. Łącznie zidentyfikowano 168 artykułów, z czego przydatny okazał się tyko jeden.</p> <p>Badania włączone: Badania z randomizacją: <i>ikatybant</i>: Cicardi i wsp. 2010.</p>	<p>Wyniki uwzględnionych badań klinicznych dostarczają obiecujących danych w zakresie skuteczności stosowania antagonisty receptora bradykininy – ikatybantu. W badaniu o akronimie FAST-1 mediana czasu do ustąpienia większości ciężkich objawów HAE wyniosła 2,5 godziny w przypadku stosowania ikatybantu i 4,6 godziny w przypadku otrzymania placebo ($p=0,14$). W badaniu o akronimie FAST-2 mediana czasu do ustąpienia większości ciężkich objawów HAE wyniosła 2,0 godziny w przypadku stosowania katybantu i 12,0 godzin w przypadku stosowania kwasu traneksamowego ($p\leq 0,001$). W badaniu o akronimie FAST-1 mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów HAE wyniosła 8,5 godziny w przypadku stosowania ikatybantu i 19,4 godziny w przypadku otrzymania placebo ($p=0,08$). W badaniu o akronimie FAST-2 mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów HAE wyniosła 10,0 godzin w przypadku stosowania ikatybantu i 51,0 godzin w przypadku otrzymania kwasu traneksamowego ($p\leq 0,001$).</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym, które porównywało ikatybant z kwasem traneksamowym (Cicardi 2010) (badanie opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) lub placebo (Cicardi 2010) w leczeniu ostrych napadów HAE u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p>
Buyantseva 2012	<p>Cel opracowania: Zaktualizowanie danych na temat nowych osiągnięć w terapii napadów HAE przydatnych dla alergologów i lekarzy pierwszego kontaktu.</p> <p>Analizowana populacja: Chorzy z HAE.</p> <p>Analizowane interwencje: Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, ekalantyd, świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanazolol, oxandrolon, testosteron metylu), leki antyfibrynolityczne (kwas epsilon amino-kapronowy, kwas traneksamowy).</p>	<p>Kryteria włączenia badań: Przeszukano bazę medyczną <i>PubMed</i>.</p> <p>Badania włączone: Badania kliniczne w języku angielskim dotyczące obrzęku naczynioruchowego. Przejrzano badania kliniczne fazy II i III z grupą kontrolną placebo.</p> <p>Badania z randomizacją: <i>ikatybant</i>: Cicardi i wsp. 2010. <i>inhibitor C1 esterazy</i>: Craig i wsp. 2009, Craig i wsp. 20011.</p> <p>Opisy przypadków: <i>ikatybant</i>: Greve i wsp. 2011.</p>	<p>W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 zauważono, że terapia za pomocą ikatybantu znacząco skróciła czas do ustąpienia pierwszych napadów HAE (0,8 vs 16,9 godzin, $p<0,001$). Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do mediany czasu do ustąpienia napadów HAE (2,5 vs 4,6 godzin, $p=0,142$). W badaniu o akronimie FAST-2 czas do ustąpienia pierwszych napadów HAE wniósł 0,8 vs 7,9 godzin ($p<0,001$).</p> <p>W dotychczasowych badaniach klinicznych, w których pacjenci przyjmowali ikatybant nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z stosowaniem tego leku. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu katybantu to: miejscowe zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, niekiedy uczucie pieczenia, które ustępowały w ciągu kilku godzin.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym, które porównywały ikatybant z placebo lub kwasem traneksamowym (wyniki opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) (Cicardi 2010), opis przypadku dotyczący stosowania ikatybantu (Greve 2011) oraz badanie porównujące koncentrat inhibitora C1-esterazy z placebo (Craig 2009) w leczeniu ostrych napadów HAE u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1). Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego (Buyantseva 2012) dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze).</p>
Kawalec	<p>Cel opracowania: Porównanie/</p>	<p>Przeszukano: Przeszukano bazę <i>PubMed (Medline)</i>, <i>Embase</i>,</p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją</p>	<p>W analizie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu</p>

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
2013	zestawienie skuteczności klinicznej konestatu alfa z alternatywnymi metodami terapeutycznymi (koncentrat inh bitora C1-esterazy, katybant) dostępnymi w Polsce w terapii HAE spowodowanego niedoborem inhibitora esterazy C1. <u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z HAE spowodowanym niedoborem inhibitora esterazy C1. <u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, konestat alfa.	<i>Cochrane</i> , rejestr badań klinicznych, abstrakty konferencyjne oraz strony EMA, FDA i innych Agencji HTA za okres do 8 maja 2012 roku. Włączono badania w języku polskim, angielski, niemieckim i francuskim. <u>Kryteria włączenia:</u> Badania z randomizacją dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków w analizowanym wskazaniu. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>konestat alfa:</i> C1 1205-01, C1 1304-01. <i>ikatybant:</i> FAST-1, FAST-3. <i>inhibitor C1 esterazy:</i> I.M.P.A.C.T-1., Waytes i wsp. 1996.	porównujących bezpośrednio analizowane opcje terapeutyczne. Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały, że zastosowanie analizowanych preparatów wiąże się ze skróceniem czasu do ustąpienia objawów choroby, czasu do ustąpienia objawów oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania w porównaniu do placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa wszystkich analizowanych interwencji charakteryzuje się podobnym profilem do placebo. Ze względu na znaczącą heterogeniczność zidentyfikowanych badań, dostępne dowody naukowe są niewystarczające, aby określić najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów HAE.	badania dotyczące zastosowania ikatybantu (Cicardi 2010, Lumry 2011, Lumry 2011a) inhibitora-C1 esterazy (Craig 2009, NCT00168103, Bernstein 2011, Bernstein 2008, Kiessling 2008, Craig 2009a, Bewtra 2010, Ritchie 2010, Bernstein 2010, Krassilnikova 2010, Kunschak 1998) oraz konestatu alfa (C1 1205-01, C1 1304-01) w analizowanym wskazaniu.
Cole 2013	<u>Cel opracowania:</u> Ocena badań które uwzględniono przy rejestracji ikatybantu przez FDA do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant.	<u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazy <i>Medline</i> (4948–czerwiec 2012), <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (1970–Maj 2012), <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> (1981–czerwiec 2012), przeszukano również bibliografię włączonych badań. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Do przeglądu włączona badania opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania randomizacja:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3.	Wyniki badania FAST-1 nie wykazały znaczącej poprawy mediany czasu do klinicznie istotnego złagodzenia objawów choroby w wyniki zastosowania ikatybantu względem placebo ($p=0,14$), przy czym wyniki badania o akronimie FAST-3 wykazały znaczne skrócenie mediany czasu do zmniejszenia nasilenia objawów choroby o co najmniej 50% ($p < 0,001$) w wyniku zastosowania ikatybantu względem placebo. Wyniki badania FAST-2 wykazały, że mediana czasu do ustąpienia klinicznie istotnych objawów choroby w wyniku podania ikatybantu była krótsza niż u pacjentów, u których stosowano kwas traneksamowy. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowało łagodne umiarkowane i przemijające nasilenie. Wyniki zidentyfikowanych badań sugerują, że ikatybant jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia ostrych napadów HAE.	W analizie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu badania dotyczące zastosowania ikatybantu (Cicardi 2010, Lumry 2011) w analizowanym wskazaniu.
Xu 2013	<u>Cel opracowania:</u> Aktualizacja wiedzy immunologów i innych pracowników ochrony	<u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> , <i>OVID</i> , <i>Google</i> . <u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania opublikowane w języku angielskim. Do	Przeprowadzono trzy badania III fazy (FAST-1, FAST-2, FAST-3). W badaniu FAST-1 wykazano skrócenie czasu do ustąpienia objawów (0,8 vs. 16,9 h, $p < 0,001$); nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu dotyczące zastosowania ikatybantu (Cicardi 2010,

Ref.	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz wnioskodawcy
	zdrowia na temat HAE. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, konestat alfa, ekalantyd, świeżo mrożone osocze, androgeny, leki antyfibrynolityczne.	przeglądu włączono badania wysokiej wiarygodności. <u>Badania włączone:</u> <i>konestat alfa:</i> Moldovan i wsp. 2012, Zuraw i wsp. 2010, <i>ikatybant:</i> FAST-1, FAST-2, FAST-3, <i>inhibitor C1 esterazy:</i> I.M.P.A.C.T, I.M.P.A.C.T-1, I.M.P.A.C.T-2.	pierwszorzędowym punkcie końcowym dotyczącym czasu do znaczącego złagodzenia objawów (2,5 vs. 4,6 h, p=0,142). W związku z tym przeprowadzono badanie FAST-3. Badanie FAST-2 było podstawą do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE. W innych badaniach wykazano, że skuteczność ikatybantu nie była obniżona w związku z powtarzającymi się podaniami leku. Najczęściej pojawiające się działania niepożądane według badań klinicznych to miejscowe zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i sporadycznie uczucie drobnego pieczenia. Objawy te ustępowały po kilku godzinach. ¹	Lumry 2011), konestatu alfa (Moldovan 2012, Zuraw 2010), inhibitora C1 esterazy (Craig 2009, Craig 2011) w analizowanym wskazaniu.
Floccard 2012	<u>Cel opracowania:</u> Aktualizacja dostępnych dowodów dotyczących zastosowania katybantu. <u>Analizowana populacja:</u> Dorośli chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Analizowane interwencje:</u> katybant, kwas traneksamowy, placebo.	<u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> , <i>ClinicalTrials</i> za okres do 28 lutego 2012 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania opublikowane w języku angielskim. Włączono przeglądy systematyczne, badania z randomizacją podwójnie zamaskowane i badania obserwacyjne bez randomizacji. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>Ikatybant</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3, FAST-4 (EASSI). <u>Badania bez randomizacji:</u> <i>Ikatybant</i> Bork i wsp. 2007. <u>Opisy przypadków:</u> <i>Ikatybant</i> Bouillet i wsp. 2011, Krause i wsp. 2010, Bas i wsp. 2006, Firinu i wsp. 2012.	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania katybantu została udowodniona w 3 badaniach z randomizacją i w badaniach fazy rozszerzonej. Zastosowanie ikatybantu wiązało się z istotną poprawą w zakresie mediany czasu do ustąpienia objawów HAE wykazano w badaniu FAST-2 w porównaniu z kwasem traneksamowym i w badaniu FAST-3 względem placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należał nawrót lub pogorszenie obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna w przypadku ikatybantu i pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (Floccard 2012) dotyczące zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu. W analizie nie uwzględniono badania o akronimie FAST-4 (EASSI) ponieważ dotyczyło ono auto iniekcji ikatybantu (badanie nieopublikowane).

¹ W analizie klinicznej wnioskodawcy nie umieszczono wyników i wniosków autorów opracowania, zostały one uzupełnione przez analityków Agencji.

3.2.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
1. Konestat alfa, 2. Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Substancje finansowane ze środków publicznych w Polsce i zalecane w światowych wytycznych praktyki klinicznej	Brak uwag. Komparatory wybrane poprawnie. Wskazanie wnioskowane analogiczne do wskazania zarejestrowanego.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie AKL wnioskodawcy w pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności. W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. Medical Subject Heading) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed,
- Embase,
- Cochrane Library,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Poszukiwano również dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do AKL wnioskodawcy. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach w dniach 13.08–28.08.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 rok), aktualizacja w dniu 22.11.2014 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 22-23.01.2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ikatybantu we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W trakcie wyszukiwania odnaleziono jedynie badania bezpośrednio porównujące ikatybant do placebo i do kwasu traneksamowego, który nie jest komparatorem. W związku z tym zdecydowano się na przedstawienie wyników badań dla porównań C1-INH i konestat alfa z placebo. Wykonanie porównań pośrednich było niemożliwe ze względu na dużą heterogeniczność badań.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja dla wszystkich wyszukiwań	dorośli pacjenci z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1	Nie podano
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Firazyr (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
Komparatory	podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert P) oraz konestatu alfa (Ruconest) w analizowanym wskazaniu	
Punkty końcowe	skuteczność kliniczna (mierzona: czasem do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia, czasem do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku, czasem do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odsetkiem odpowiedzi na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmianą stopnia nasilenia symptomów schorzenia w określonych interwałach czasowych, ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych).	
Typ badań	badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności	

Zaproponowany schemat PICO jest szerszy niż doprecyzowany przez wnioskodawcę w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. Ze względu na charakter wskazania (leczenie ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora esterazy C1) w odnalezionych przez wnioskodawcę badaniach randomizowanych wyłączono osoby z obrzękiem zagrażającym życiu ponieważ ikatybant porównywano z placebo. Biorąc zatem pod uwagę dostępność badań klinicznych dotyczących wnioskowanej populacji, podane przez wnioskodawcę kryteria włączenia można uznać za prawidłowe.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeszukiwań baz danych autorzy analiz wnioskodawcy zidentyfikowali

- 2 badania z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu z placebo (badania o akronimach FAST-1 [redacted], Cicardi 2010 [redacted], NCT00097695, Banerji 2010] oraz FAST-3 [Lumry 2011, Lumry 2011a, Bas 2012, NCT00912093]),
- 1 badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego (badanie o akronimie FAST-2 [redacted], Cicardi 2010, [redacted], [redacted], NCT00500656]),
- 2 badania z randomizacją dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [Craig 2009, NCT00168103, Bernstein 2011, Bernstein 2008, Kiessling 2008, Craig 2009a, Bewtra 2010, Ritchie 2010, Bernstein 2010, Krassilnikova 2010] oraz badanie [Waytes 1996, Kunschak 1998]),
- 3 badania z randomizacją dotyczące porównania konestatu alfa z placebo (badanie o akronimie C1 1205-01 i C1 1304-01 [Zuraw 2010] oraz badanie C1 1310, [Riedl 2014, Riedl 2013a, Li 2014]),
- 22 badania o niższej wiarygodności (kontynuacje badań z randomizacją o akronimach FAST-1 [redacted], Banerji 2010, Riedl 2010, Malbran 2008, Malbrán 2014], FAST-2 [redacted], Bas 2013] oraz FAST-3 [Lumry 2011]; badania bez grupy kontrolnej [Reshef 2008, Farkas 2012, Bork 2007, Maurer 2013, Maurer 2014, Aberer 2013, Aberer 2014, NCT00997204, Maurer 2013a, NCT00997204, Boccon-Gibod

2012NCT00997204, Campos 2014, NCT00997204, Longhurst 2013, NCT00997204, Bouillet 2013]; opisy przypadków [Greve 2011, Bouillet 2011, Guichon 2011, Krause 2010, Bas 2006, Firinu 2012, Bouillet 2009, Wiednig 2013]),

- kontynuacje badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1. – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. opisane w referencjach Krassilnikova 2010, Craig 2010, Craig 2011, Kiessling 2008 a, Levy 2009, Goodman 2010, Wasserman 2011, Craig 2013, Bernstein 2014, NCT00292981, Bernstein 2014,
- badania bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie C1 1205-01 [Riedl 2013], badania o akronimie C1 1304-01 Moldovan 2012, badania o akronimie C1 1310 [Li 2013] oraz badanie bez grupy kontrolne Choi 2007,
- 3 badania nieopublikowane NCT01386658, NCT01457430, NCT02045264,
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL Firazyry, EPAR Firazyry, FDA 2011),
- 25 opracowań (badań) wtórnych: Zuraw 2008, Frank 2008, Shea 2011, Drake 2011, Buyantseva 2012, Kawalec 2013, Cole 2013, Xu 2013, EMEA/350457/2008, Floccard 2012, FDA. Advisory Committee Meeting Briefing Package Meeting 2011, FDA. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting 2011, AWMSG 2008, AWMSG 2012, SMC 2014, National Horizon Scanning Centre 2008, CADTH 2014, TGA 2014, Malbran 2012, Lumry 2012b, Reshef 2012

Poniżej zamieszczono charakterystykę badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. W rozdziale 13.2. *Tabele z charakterystyką opisów przypadków włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy* zamieszczono charakterystykę opisów przypadków opisanych przez wnioskodawcę. Opis badań o niższej wiarygodności dotyczących komparatorów Wnioskodawca zamieścił w analizie klinicznej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla ikatybantu wnioskodawcy

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Badania z randomizacją				
FAST-1 (populacja ogólna) <u>Źródło finansowania:</u> Jerini AG	Wieloośrodkowe (26), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby H_0 superiority. Skala Jadad: 3. Typ badania: IIA	<p><u>populacja ITT:</u> N=56 <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=27, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=29. <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 5 dni dla skuteczności, 24 tyg. dla bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena ustępowania objawów na skali VAS co 30 minut przez pierwsze 4 h, następnie w h: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym HAE typu I lub II (poziom inh bitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥ 18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszego i/lub kraniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 h od momentu określenia ataku jako średnio nasilony, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczyń ruchowego, - poważne choroby zakaźne, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inh bitora C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania. 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta, - czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta i w ocenie badacza, - odpowiedź na leczenie, - redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 h przy użyciu skali VAS względem początkowej oceny, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia. <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych.
FAST-3 (populacja ogólna) <u>Źródło finansowania:</u> Jerini AG/ Shire Human Genetic Therapies Inc.	Wieloośrodkowe (67), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby H_0 superiority. Skala Jadad: 2. Typ badania: IIA	<p><u>populacja ITT:</u> N=93 <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=47. <u>Populacja bezpieczeństwa:</u> N=92 <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=46. <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym HAE typu I lub II (poziom inh bitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 h przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skóry), lub łagodny obrzęk kraniowy, - wiek ≥ 18 lat, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczyń ruchowego, 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu skali VAS oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - konieczność zastosowania terapii ratunkowej,

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		Okres obserwacji: 14 dni dla skuteczności, 24 tyg. dla bezpieczeństwa (dane dotyczące działań niepożądanych podano po 16 dniach).	- wcześniejsze leczenie ikatybantem, - uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - poważne choroby współistniejące, - ciąża lub laktacja.	- profil bezpieczeństwa.
FAST-2 (populacja ogólna) <u>Źródło finansowania:</u> Jerini AG	Wieloośrodkowe (26), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby H_0 superiority. Skala Jadad: 3. Typ badania: IIA	<u>populacja ITT:</u> N=74 <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg (plus placebo kwasu traneksamowego) N=36, <u>Grupa kontrolna:</u> kwas traneksamowy 3g/dzień (plus placebo ikatybantu) N=36. <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w formie iniekcji w przypadku ikatybantu oraz 3g/dzień w formie iniekcji w przypadku kwasu traneksamowego. <u>Okres leczenia:</u> nie podano dokładnie (podanie doraźne dawki leku). <u>Okres obserwacji:</u> w okresie leczenia ataku obrzęku aż do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych obowiązków.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym HAE typu I lub II (poziom inh bitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥ 18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszego i/lub kraniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 h od momentu określenia ataku jako średnio nasilony, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczyń neruchowego, - poważne choroby zakaźne, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inh bitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.	- <u>Skuteczność kliniczna</u> - <u>Profil bezpieczeństwa:</u> ryzyko wystąpienia ogólnych i poszczególnych działań niepożądanych (w tym ciężkich i poważnych działań niepożądanych), rezygnacji z udziału w badaniu czy działań niepożądanych prowadzących do zgonu.
I.M.P.A.C.T.1 (populacja ogólna) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring	Wieloośrodkowe (36), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby H_0 superiority.	Zrandomizowano N=125, <u>populacja ITT:</u> N=124 <u>Grupa badana:</u> C1-INH 10 j./kg m.c. N=39, C1-INH 20 j./kg m.c. N=43, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=42. <u>Populacja bezpieczeństwa:</u> N=92 <u>Grupa badana:</u> C1-INH 10 j./kg m.c.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 6 lat, - zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczyń neruchowy typu I lub II, - umiarkowany lub ostry atak obrzęku na twarzy lub w części brzusznej poddany leczeniu w ciągu 5 h od wystąpienia, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów.	<u>Skuteczność:</u> - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku, - odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2–4 h po zastosowaniu terapii, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej,

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	Skala Jadad: 5. Typ badania: IIA	N=39, C1-INH 20 j./kg m.c. N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=41. <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 h dla skuteczności, 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tyg. w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące działań niepożądanych podano po 4 h).	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inh bitora C1 esterazy, - nabyty obrzęk naczyń neruchomych, - wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inh bitora C1 esterazy, - zażywanie narkotyków, - zażywanie leków przeciwbólowych, - leczenie innym koncentratem inhibitora C1 esterazy lub innym preparatem stosowanym w leczeniu obrzęków w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.	- liczba epizodów wymiotów odnotowana w ciągu 4 h od zastosowania terapii, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Kunschak 1998, Waytes 1996 (populacja ogólna) <u>Źródło finansowania:</u> Grant FDA FD-R-000659 i grant NIH RR-02172 NIH	Wieloośrodkowe (2), w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby <i>H₀superiority.</i> Skala Jadad: 3. Typ badania: IIA	<u>populacja ITT:</u> N=36 <u>Grupa badana:</u> C1-INH 25 j./kg m.c. N=18, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=18. <u>populacja PPA:</u> N=23 <u>Grupa badana:</u> C1-INH 25 j./kg m.c. N=11, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=12. <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 h dla skuteczności, 24 h dla bezpieczeństwa (12 miesięcy w przypadku zakażenia wirusowego).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym HAE (diagnoza oparta o wywiad rodzinny lub aktywność inhibitora C1 esterazy <30%), - co najmniej 5 ataków w przeciągu ostatnich 12 miesięcy, - dzieci >2 roku życia włączone do badania, gdy istniały przeciwwskazania do leczenia ich androgenami, - brak alergii na inhibitor C1 esterazy, - brak uzależnienia od narkotyków, - ciąża lub planowanie ciąży, - brak leczenia androgenami, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	<u>Skuteczność:</u> - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - odpowiedź na leczenie, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
C1 1205-01, Zuraw 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Pharming Technologies B.V.	Wieloośrodkowe (30), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby <i>H₀superiority.</i> Skala Jadad: 3. Typ badania: IIA	<u>populacja ITT:</u> N=38 <u>Grupa badana:</u> konstatat alfa 50 j./kg N=12 konstatat alfa 100 j./kg N=13 <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=13 <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyń neruchomych, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - w przypadku kobiet: negatywny wynik testu ciążowego, nieplanowanie ciąży, stosowanie antykoncepcji, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików,	<u>Skuteczność:</u> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta na skali VAS oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na skali VAS oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 48 h dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyńoruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - masa ciała powyżej 120 kg, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie. 	
<p>C1 1304-01 Zuraw 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Pharming Technologies B.V.</p>	<p>Wieloośrodkowe (11), międzynarodowe w układzie równoległym, randomizowane, kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby <i>H₀superiority.</i> Skala Jadad: 3. Typ badania: IIA</p>	<p><u>populacja ITT:</u> N=32 <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j./kg N=16 <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=16 <u>Schemat podania:</u> jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 48 h dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na C1-INH lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyńoruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie. 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta na skali VAS oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na skali VAS oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>C1 1310 <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe, w układzie równoległym, randomizowane,</p>	<p><u>populacja ITT:</u> N=75 <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j./kg <84 kg lub 4200 j u</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 13 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy, poziom 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku na skali VAS i skali TEQ oraz w ocenie

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Pharming Technologies B.V.	kontrolowane badanie z użyciem podwójnej ślepej próby <i>H₀ superiority.</i> Skala Jadad: 2. Typ badania: IIA	chorych >84 kg N=44 <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=31 Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 h dla skuteczności, 72 h i 97 dni dla bezpieczeństwa.	inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu, - gotowość i zdolność do wykonania wszystkich procedur protokołu, - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 5 h przed włączeniem do badania (obrzęk brzuszny, krtaniowy, twarzowy), - brak objawów ustąpienia objawów ataku (wynik w skali VAS ≥ 20 mm). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na produkty lecznicze pochodzące od król ków lub na króliki, - dodatni wynik testu IgE dla sierści króliczej, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od leku, alkoholu, - stosowanie innego badanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyń naczynioruchowym, - wystąpienie objawów zagrażających życiu.	badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na skali VAS i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - nawrót objawów obrzęku, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej, ocena w skali Grade: niska, podtyp badania: IVC				
Reshef 2008 (opisano w oparciu o abstrakt)	Osoby utracone z badania: brak danych. Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniu.	N=6. <u>Schemat podania:</u> Ikatybant w dawce 30 mg. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z historią obrzęku naczyń naczynioruchowego lub udokumentowanym niskim poziomem inhibitora C1 esterazy, - w abstrakcie nie podano innych kryteriów włączenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.	<u>Skuteczność:</u> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Farkas 2012	Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby osoby utracone z badania: brak danych.	N= 9 (16 ostrych napadów HAE w różnych lokalizacjach) <u>Schemat podania:</u> w przypadku wystąpienia napadu wykwalifikowany specjalista z zakresu ochrony zdrowia podawał pacjentom pojedynczą dawkę 30 mg s.c. katybantu. <u>Terapie dodatkowe:</u> w przypadku 1 pacjenta, u którego stwierdzono nawrót napadu HAE po upływie 48 h od podania ikatybantu zastosowano 500 UI koncentratu C1-INH. <u>Okres leczenia:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat (pacjenci dorośli), - zdiagnozowane ostre napady HAE typu I lub drugiego (bez względu na rodzaj napadu) - wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	<u>Skuteczność:</u> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czas od podania ikatybantu do ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - zmiana oceny nasilenia symptomów ostrego napadu HAE w skali VAS po upływie 4 h od podania ikatybantu względem wartości początkowej, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu HAE (nowy napad w innej lokalizacji, który występuje po upływie 48 h) <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		<p>lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji jednak z definicji jednego z punktów końcowych można wnioskować, iż trwał on co najmniej 48 h od rozpoczęcia napadu i podania katybantu.</p>		
Bork 2007	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby; osoby utracone z badania: brak danych.</p> <p>Badanie otwarte, przeprowadzone w latach 2003-2004 3 ośrodki kliniczne</p>	<p>N=15 20 ostrych napadów HAE w różnych lokalizacjach, które wystąpiły u 15 pacjentów podzielono na 5 grup w zależności od sposobu ich leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •grupa 1, 2, i 3 liczyły łącznie 12 napadów, •grupa 4 i 5: 8 napadów. <p><u>Schemat podania:</u> <u>Grupa 1:</u> ikatybant podawany w dawce 0,4 mg/kg masy ciała w postaci 2 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 2:</u> ikatybant podawany w dawce 0,4 mg/kg masy ciała w postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 3:</u> ikatybant podawany w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 3:</u> ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnym w okolicach dolnej części brzucha. <u>Grupa 3:</u> ikatybant w dawce 45 mg podawany podskórnym w okolicach dolnej części brzucha.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> w przypadku nawrotów 5 napadów obrzęku zastosowano terapię koncentratem inhibitora C1 (Berinert P®) w dawce 1 000 U (nawrót 3 napadów) lub 500 U (nawrót 2 napadów).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-65 roku życia, - zdiagnozowane ostre napady HAE typu I lub II (bez względu na rodzaj napadu) potwierdzone w historii choroby pacjenta, wywiadzie rodzinnym oraz badaniach laboratoryjnych osocza, - co najmniej 1 napad HAE w ciągu 3 miesięcy, - obecność napadów HAE w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia bez względu na lokalizację (z wyjątkiem obrzęków obejmujących krtań), - pacjenci, którzy ukończyli całe badanie skryningowe oraz dotarli do szpitala w ciągu 10 h od rozpoczęcia napadu obrzęku, - kobiety w wieku rozrodczym z negatywnymi wynikami testu ciążowego (wykonanego w próbie moczu), - wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność w wywiadzie zaburzeń hematologicznych, wątrobowych, nerkowych, związanych z układem oddechowym czy sercowo-naczyniowym lub innego stanu klinicznego mogącego wpłynąć na metabolizm, powodować eliminację leków bądź zakłócić ocenę profilu bezpieczeństwa, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym deficytem C1-INH. 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czas od podania ikatybantu do ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - ocena nasilenia symptomów ostrego napadu HAE przy użyciu skali VAS w 4 godzinie po przyjęciu ikatybantu, - zmiana oceny nasilenia symptomów ostrego napadu HAE w skali VAS po upływie 4 h od podania katybantu względem wartości początkowej, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu HAE, <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		ostrego napadu HAE. <u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji.		
Maurer 2013 Maurer 2014 NCT01034969	Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby, wieloośrodkowe, międzynarodowe, Czas badania: od lipiec 2009 do luty 2012 38 ośrodków w 9 krajach.	N=310. Schemat podania: brak danych. <u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.	<u>Skuteczność:</u> - czas dokonania pierwszej iniekcji, czas do ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - czas trwania ataku, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Aberer 2013 Aberer 2014 NCT00997204	Prospektywne otwarte badanie fazy IIIb, przeprowadzone bez zamaskowania próby, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Czas trwania: od 25 wrzesień 2009 do 22 czerwca 2011 roku.	N=97+19. <u>Schemat podania:</u> Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w postaci samo-iniekcji. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni dla bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie innego obrzęku naczyńioruchowego niż HAE typu I lub II, - choroby tętnic wieńcowych w szczególności niestabilna dławica piersiowa, ciężka choroba niedokrwienna serca), - zastoinowa niewydolność serca, - przebyty udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - ciąża lub karmienie piersią.	- profil bezpieczeństwa.
Maurer 2013a	Badanie obserwacyjne bez zamaskowania próby. Przedstawiono zestawienie wyników obserwacji (IOS) z wynikami badania RCT o akronimie FAST-3. (ang. Icatibant Outcome Survey; IOS)	N=129. <u>Schemat podania:</u> Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w postaci iniekcji podawanej samodzielnie lub przez personel medyczny. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	- pacjenci ze zdiagnozowanym HAE.	- mediana czasu do podania preparatu, - czas do całkowitego ustąpienia objawów, - czas trwania ataku obrzęku.
Boccon-Gibod 2012	Badanie otwarte, nie prospektywne porównawcze. Czas trwania: 01–10.2010 rok.	<u>Schemat podania:</u> Jednorazowa dawka leku 30 mg katybantu podana samodzielnie przez chorego w iniekcji s.c. w brzuch. <u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE. <u>Okres obserwacji:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy którzy mieli podany katybant przez pracowników medycznych w przypadku co najmniej jednego ataku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.	- czas do wystąpienia ataku i podanie ikatybantu poprzez samo iniekcję, - czas do pierwszego ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, - profil bezpieczeństwa.

ID badania, referencja, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		24 h.		
Campos 2014	Badanie prospektywne, kohortowe. Czas badania: Od sierpnia 2011 do lutego 2012.	N=20. Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w iniekcji s.c. w przypadku ataku o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, - potwierdzona diagnoza HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek powyżej 65 lat, - ciąża.	- czas do ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - profil bezpieczeństwa.
Longhurst 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby. Ośrodki: brak danych.	N=136. Schemat podania: brak danych. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.	- czas do całkowitego ustąpienia ataku, - czas do całkowitego ustąpienia ataku w wyniku zastosowania katybantu.
Bouillet (opisano w oparciu o abstrakt)	Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby. Badanie bez grupy kontrolnej. Ośrodki: brak danych.	Schemat podania: brak danych. <u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak danych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.	- czas do całkowitego ustąpienia ataku, - czas trwania ataku, - sposób podania, - czas pierwszej iniekcji ikatybantu, - liczba pacjentów, - liczba ataków.

Odnaleziono 2 badania kliniczne FAST-1 i FAST-3 porównujące ikatybant z placebo. Były to badania randomizowane z grupami równoległymi i przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Populacja badana w badaniu FAST-1 liczyła 56, a w badaniu FAST-3 93 pacjentów. Badania dla komparatorów włączone do przeglądu również były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja w badaniach randomizowanych dla komparatorów liczyła od 32 do 124 pacjentów. Populacja w badaniach o niższej wiarygodności (bez randomizacji i grupy kontrolnej, ocena w skali Grade: niska, podtyp badania: IVC) dotyczących ikatybantu liczyła od 6 do 310 pacjentów. Populacja w badaniach o niższej wiarygodności dla komparatorów liczyła od 9 do 57 pacjentów. Były to badania otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC z niską oceną w skali Grade. W analizie opisano również opisy przypadków dla technologii wnioskowanej i komparatorów.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy AKL oceniali badania przy pomocy skali Jadad, która bierze pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Wszystkie zidentyfikowane badania oceniające skuteczność ikatybantu są dostępne w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W sześciu badaniach (FAST-1, FAST-2, Kunshak1998 & Waytes 1996, C1 1205-01, C1 1304-01, C1 1310) nie opisano metody randomizacji, w pozostałych była ona opisana, ale niewłaściwa w badaniu FAST-3. Wszystkie badania randomizowane zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak w badaniu FAST-3 nie podano opisu zaślepienia. Według autorów AKL wnioskodawcy w badaniu I.M.P.A.C.T.1 również nie podano opisu zaślepienia, ale według Agencji opis zaślepienia opisany w publikacji Craig 2009 jest prawidłowy. Badanie FAST-1 oceniono zostało na 3 punkty w skali Jadad, a badanie FAST-3 na 2 punkty w skali Jadad.

We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa wyników prowadzono w oparciu o analizę ITT w badaniach: FAST-1 (skuteczność i bezpieczeństwo), FAST-3 (skuteczność), I.M.P.A.C.T.1 (skuteczność), Kunshak 1998 & Waytes 1996 (skuteczność), C1 1205-01, C1 1304-01 (skuteczność), C1 1310 (skuteczność) i w oparciu o analizę populacji PP w badaniach: FAST-3 (bezpieczeństwo), I.M.P.A.C.T.1 (bezpieczeństwo), Kunshak 1998 & Waytes 1996 (skuteczność i bezpieczeństwo).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (fragmenty AKL wnioskodawcy):

1. Brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ikatybantu z wybranymi komparatorem (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy i konestatem alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy).
2. Brak możliwości wiarygodnego porównania pośredniego, jak również wykonania metaanalizy sieciowej w zakresie oceny efektywności klinicznej ikatybantu względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa w wyżej wymienionym wskazaniu (duża heterogenność metodyki odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej).
3. Przedstawienie wyników porównania ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy i konestatu alfa z placebo nie pozwala na rzetelne wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej analizowanych preparatów (wyniki poszczególnych porównań analizowano oddzielnie).
4. Wyniki analizy są oparte na kilku badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 50 osób w ramieniu). Postępowanie takie może się niekorzystnie odbić na poziomie obliczeń statystycznych i w efekcie może doprowadzić do niepełnego lub zafałszowanego wnioskowania z otrzymanych danych.
5. Wyniki analizy nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie efektywności ikatybantu w leczeniu ataków obrzęku zagrażających życiu, ponieważ pacjentów z takimi obrzękami nie włączono do badań. Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia badania klinicznego w takiej grupie chorych, dlatego jedynym sposobem oceny skuteczności klinicznej ikatybantu w ww. subpopulacji jest ekstrapolowanie wyników leczenia obserwowanych w grupie pacjentów z obrzękami niezagrażającymi życiu.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

1. Badania z zastosowaniem ikatybantu dotyczą podawania leku u pacjentów z obrzękami w określonych lokalizacjach, w jednym badaniu wykluczono pacjentów z epizodami obrzęku krtniowego stanowiącego stan potencjalnego zagrożenia życia FAST-1, a w drugim badaniu FAST-3 uwzględniono pacjentów z obrzękiem krtniowym o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, a wykluczono chorych z obrzękiem krtniowym o ciężkim przebiegu. W badaniu I.M.P.A.C.T.1 z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy włączono tylko chorych z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtniowy).

2. Z badań porównujących konestat alfa z placebo wykluczono pacjentów ze znaną lub prawdopodobną alergią na antygeny królicze, leki, pokarm i białka, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu w określonych subpopulacjach pacjentów,
3. W badaniu Kunschak 1998 & Waytes 1996 stosowano ograniczoną randomizację blokową, a w badaniach: FAST-1, FAST-3 ograniczoną randomizację z uwzględnieniem metody minimalizacji, a w badaniu C1 1310 zastosowano stratyfikację.
4. W badaniach stosowano testy nieparametryczne, np. test logarytmiczny rang, test Fishera, które cechuje słabsza moc wnioskowania.
5. W badaniach dotyczących skuteczności ikatybantu względem placebo oraz w badaniach dotyczących skuteczności konestatu alfa względem placebo wyniki w odniesieniu części punktów końcowych przedstawiono w formie logarytmu naturalnego hazardu względnego, ponieważ do obliczeń dostępne były jedynie mediany i przedziały ufności lub rozstęp kwartylny, a ze względu na brak rozkładu normalnego danych nie można było obliczyć na ich podstawie wartości średniej i SD potrzebnych do obliczenia parametru WMD.
6. Okresy obserwacji w badaniach były relatywnie krótkie, co jednak wiązało się ze specyfiką doraźnej terapii i schorzenia w odniesieniu do:
 - a. skuteczności klinicznej: 24 godziny w badaniach I.M.P.A.C.T.1, Kunshak1998 & Waytes 1996 i C1 1310, 48 godzin w badaniach C1 1205-01, C1304-01, 5 dni w badaniu FAST-1, 14 dni w badaniu FAST-3;
 - b. profilu bezpieczeństwa: 9 dni (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu I.M.P.A.C.T.1 (wyniki podano po 4 godzinach), 24 tygodnie w badaniach FAST-1, FAST-3 (wyniki podano po 16 dniach), 24 godziny (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu Kunshak1998 & Waytes 1996, 90 dni w badaniach C1 1205-01, C1304-01, 72 godziny i 97 dni w badaniu C1 1310.
7. Badania różniły się kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów:
 - a. oceną ostrości ataku: ≥ 30 mm w badaniach FAST-1, FAST-3, ≥ 50 mm w badaniach C1 1205-01, C1304-01, C1 1310 mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej, nie podano w badaniach I.M.P.A.C.T.1, Kunshak1998 & Waytes 1996,
 - b. stężeniem inhibitora C1 esterazy: $< 50\%$ poziomu normy w badaniach FAST-1, FAST-3, C1 1205-01, C1304-01, C1 1310 lub $< 30\%$ poziomu normy w badaniu Kunshak1998 & Waytes 1996, nie podano w badaniu I.M.P.A.C.T.1,
 - c. wiekiem: ≥ 6 lat w badaniu I.M.P.A.C.T.1, ≥ 7 lat w badaniu Kunshak1998 & Waytes 1996, ≥ 12 lat w badaniu C1 1205-01, ≥ 13 lat w badaniu C1 1310, ≥ 16 lat w badaniu C1304-01, ≥ 18 lat w badaniach FAST-1, FAST-3,
 - d. czasem, który upłynął od wystąpienia objawów ataku obrzęku i włączeniem pacjentów do badania: do 5 godzin w badaniach Kunshak1998 & Waytes 1996, C1 1205-01, C1304-01, C1 1310, do 6 godzin w badaniach FAST-1, FAST-3.
8. Badania dotyczące zastosowania konestatu alfa (badanie o akronimie C1 1205-01 i C1 1304-01) były badaniami równoległymi opisanymi w ramach jednej referencji Zuraw 2010. Należy zaznaczyć, że w ramach ww. publikacji większość wyników dotyczących zastosowania dawki 100 j./kg została przedstawiona łącznie dla badania C1 1205-01 oraz C1 1304-01. Analogicznie, część wyników raportowanych w grupach kontrolnych otrzymujących placebo, zarówno w badaniu C1 1205-01 (dwie dawki leku badanego) jak i badaniu C1 1304-01 (jedna dawka leku badanego), również została przedstawiona łącznie. W analizie wnioskodawcy wyniki dla dawki 100 j./kg pochodzą z badań C1 1205-01 i C1 1304-01, natomiast dawka 50 j./kg była analizowana jedynie w badaniu C1 1205-01.
9. Badania różniły się uzyskaną punktacją w skali Jadad.

Inne ograniczenia oraz komentarz Agencji:

1. Głównym ograniczeniem analizy wymienianym również w analizie wnioskodawcy jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu zagrażających życiu napadów HAE. Wykonanie takich badań w porównaniu z placebo było jednak niemożliwe ze względów etycznych.

2. Kolejnym bardzo istotnym ograniczeniem również wskazywanym przez wnioskodawcę jest brak badań bezpośrednio porównujących ikatybant z refundowanymi komparatorami.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności ikatybantu

W analizie wnioskodawcy **ikatybant** został porównany do placebo. Ze względu na dużą heterogeniczność badań wykonanie porównań pośrednich nie było możliwe. W związku z tym wnioskodawca przedstawił wyniki badań dla komparatorów.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

FIR vs. PLC

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla ikatybantu w porównaniu do placebo, wyniki dla ciągłych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Badanie	Ikatybant Mediana [95% CI]	Placebo Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI] [§]	Wartość p	
Redukcja objawów ataku obrzęku o 30% Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [h] (populacja ITT)	FAST-1	2,5 [1,1; 6,0]; N=27	4,6 [1,8; 10,2]; N=29	0,61 [0,08; 1,14]	0,142	
Redukcja objawów ataku obrzęku o 50% Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [h] (populacja ITT)	FAST-1 [^]	2,5 [b.d.]; N=27	7,0 [b.d.]; N=29	1,03 [0,51; 1,55]	0,02	
	FAST-3 ^{^^}	2,0 [1,5; 3,0]; N=46	18,5 [6,0; 25,0]; N=47	2,22 [1,82; 2,63]	<0,001	
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	FAST-3 ^{^^}	1,6 [1,3; 2,5]; N=46	16,5 [3,6; 23,8]; N=47	2,33 [1,93; 2,74]	<0,001	
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	w ocenie pacjenta	FAST-1 [^]	0,8 [0,5; 2,0]; N=27	16,9 [3,2; b.d.]; N=29	3,05 [2,52; 3,58]	<0,001
		FAST-3 ^{^^}	0,8 [0,5; 1,0]; N=46	3,5 [1,9; 5,0]; N=47	1,48 [1,07; 1,88]	<0,001
	w ocenie badacza	FAST-1 [^]	1,0 [0,8; 2,0]; N=27 ²	5,7 [2,0; 11,2]; N=29	1,74 [1,21; 2,27]	<0,001
		FAST-3 ^{^^}	0,9 [0,6; 1,3]; N=46	3,4 [2,6; 4,3]; N=47	1,33 [0,92; 1,74]	<0,001
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	FAST-1 [^]	8,5 [2,5; 31,5]; N=27 ²	19,4 [10,2; 55,7]; N=29	0,83 [0,30; 1,36]	0,08	
	FAST-3 ^{^^}	7,0 [5,0; 42,5]; N=46	33,9 [26,7; 50,5]; N=47	1,58 [1,17; 1,98]	0,016	
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku wg 8-stopniowej skali [h]	w ocenie pacjenta	FAST-3 ^{^^}	2,0 [1,5; 2,0]; N=46	8,0 [4,0; 20,4]; N=47	1,39 [0,98; 1,79]	<0,001
	w ocenie badacza	FAST-3 ^{^^}	1,8 [1,0; 2,5]; N=46	12,0 [3,5; -]; N=47	1,90 [1,49; 2,30]	<0,001
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	Obrzęk skóry N=37	FAST-1 [^] &	3,1	10,2	-	0,04
	Ból skóry N=21		1,6	9,0	-	0,007
	Ból brzucha N=33		2,0	3,0	-	0,06
	Obrzęk skóry	FAST-3 ^{^^} &&	2,7	20,7	-	0,001
	Ból skóry		2,0	6,5	-	0,021
	Ból brzucha		1,8	3,5	-	0,009
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia [h] (populacja ITT)	Umiarkowane	FAST-1 [^]	2,0; N=27	4,2; N=29	-	0,69
	Ciężkie		2,0; N=27	5,0; N=29	-	0,06
	Bardzo ciężkie		2,7; N=27	5,6; N=29	-	0,85
		Ikatybant Średnia	Placebo Średnia	MD/WMD [95% CI]	Wartość p	
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm] (analiza post hoc)	FAST-1	44,8*	23,5*	-	0,002	
		54,2**	42,4**	-	0,03	

[^]Okres obserwacji 5 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 h, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku; ^{^^} Okres obserwacji 14 dni - pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 h, następnie w 5, 6 i między 8–12 godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2–5 i 14, Okres obserwacji 4 h*/12 h**, [§] zlogarytmowane ryzyko względne, [^]Liczebność grupy ogółem= 27, ^{^^}Liczebność grupy ogółem=46

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla ikatybantu w porównaniu do placebo, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych (analiza ITT).

² Zidentyfikowany błąd ekstrakcji danych, Tabela 7 i Tabela 8 w AKL wnioskodawcy „N=26”, dane zweryfikowane przez analityków Agencji na podstawie publikacji Cicardi 2010.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Ikatybant n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]	RR/RB/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Koniczność zastosowania terapii ratunkowej	FAST-1	12 h	3/27 (11%)	13/29 (45%)	RR=0,25 [0,08; 0,70]	<0,05	3 [2; 10]
	FAST-1	48 h	6/27 (22%)	15/29 (52%)	RR=0,43 [0,19; 0,90]	<0,05	4 [2; 26]
	FAST-3	przed ustąpieniem objawów ataku (zmniejszenie nasilenia objawów ataku o 50%)	0/46 (0%)	17/47 (36%)	Peto OR=0,09 [0,03; 0,26]	<0,001	3 [2; 5]
		okres 5 dni od podania leku	4/46 (9%)	19/47 (40%)	RR=0,22 [1,22; 2,03]	<0,05	4 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie	FAST-1	4 h	18/27 (67%) [46%; 84%]	13/28 (46%) [28%; 66%]	RB=1,44 [0,90; 2,38]	0,18	-

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla ikatybantu w porównaniu do placebo, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych; (faza otwarta badania – ang. open label).

Punkt końcowy	Cecha		

BER vs. PLC

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla koncentrat C1-INH w porównaniu do placebo, wyniki dla ciągłych punktów końcowych (okres obserwacji 24 h).

Punkt końcowy	Dawka / Populacja	Badanie	Koncentrat C1-INH		Placebo		MD [95% CI]	Wartość p
			Mediana [95% CI]	Średnia ± SD	Mediana [95% CI]	Średnia ± SD		
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	10 j./kg / ITT	I.M.P.A.C.T.1	1,17 [0,17; 24]; N=39	7,47 [±10,513]	1,50 [0,20; 24]; N=42	10,27 [±11,481]	-2,80 [-7,61; 2,01]	0,25 ^S 0,273 ^{SSS}
	20 j./kg / ITT	I.M.P.A.C.T.1	0,5 [0,17; 24]; N=43	3,89 [±8,202]			-6,38 [-10,61; -2,15]	0,0025 ^{SS} 0,003 ^{SSS}
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [h] (populacja ITT)	10 j./kg / ITT	I.M.P.A.C.T.1	20 [0,47; 1486,17]; N=39	216,06 [±494,230]	7,79 [0,33; 1486,17] N=42	125,08 [±382,815]	90,98 [-100,77; 282,73]	0,36
	20 j./kg / ITT		4,92 [0,47; 1486,17]; N=43	81,84 [±314,347]			-43,24 [-192; 105,52]	0,0237
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [h]	25 j./kg / ITT	Kunschak 1998	6,17 [0,33; 15,35]; N=18	7,62 ± 7,08	15,35 [14,00; 22,83]; N=18	15,35 ± 8,31	-7,73 [-12,77; -2,69]	0,007
	25 j./kg / PP		0,83 [0,17; 5,25]; N=11	2,70 ± 4,09	17,00 [2,42; 24,5]; N=12	15,35 ± 10,83	-12,65 [-19,47; -5,83]	0,0003
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [h]	25 j./kg / ITT	Kunschak 1998	b.d.; N=18	23,98 ± 14,81	b.d.; N=18	34,58 ± 13,56	-10,60 [-19,88; -1,32]	0,09
	25 j./kg / PP		14,08 [3,00; 29,08]; N=11	17,23 ± 15,63	26 [25,00; 50,83]; N=12	34,58 ± 17,68	-17,35 [-31,04; -3,66]	0,01
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty]	25j./kg / PP	Waytes 1996	-	55 ± 53,07 (N=11; A=55)	-	563 ± 238,80 (N=11; A=49)	-508,0 [-652,56; -363,44]	<0,00001
Średnia liczba epizodów wymiotów (populacja ITT) Okres obserwacji: 4 h	10 j./kg	I.M.P.A.C.T.1	-	0,2 ± 0,77 (N=39)	-	0,8 ± 2,59 (N=42)	-0,6 [-1,45; 0,25]	>0,05
	20 j./kg		-	0,1 ± 0,41 (N=43)	-	-0,7 [-1,48; 0,08]	0,0329	

A – liczba wszystkich ataków, * pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 h po wlewie, ^Sobliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy, ^{SS}wyniki podane w publikacjach referencyjnych Craig 2009, ^{SSS}wyniki podane w publikacjach referencyjnych Bernstein 2008, Kiessling 2008, Craig 2009a, Krassilnikova 2010

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla koncentrat C1-INH w porównaniu do placebo, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Dawka	Badanie	Koncentrat C1-INH n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia (populacja ITT) Okres obserwacji: 2–4 h	10 j./kg	I.M.P.A.C.T.1	8/39 (20,5%)	13/42 (31%)	0,66 [0,31; 1,39]	0,29	-
	20 j./kg		2/43 (4,7%)		0,15 [0,04; 0,54]	0,0014^{ss} 0,001^{sss}	4 [3; 10]
Koniczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	10 j./kg		13/39 (33,3%)	24/42 (57,1%)	0,58 [0,34; 0,96]	0,0181	5 [3; 51]
	20 j./kg		8/43 (18,6%)		0,33 [0,16; 0,62]	0,0002	3 [2; 6]
			N=11 a/A (%)###	N=11 a/A (%)###			
Odpowiedź na leczenie; zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku (populacja PP)	25 j./kg	Waytes 1996	38/55 (69%)#	1/49 (2%)#	33,85 [6,40; 192,37]	0,0004	2 [2; 2]
			52/55 (95%)##	6/49 (12%)##	7,72 [3,89; 16,52]	<0,00001	2 [2; 2]

okres obserwacji 30 minut, ## okres obserwacji 240 minut ### liczba ataków (a) obrzęku, w przypadku których obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie / liczba wszystkich ataków (A). N – liczba pacjentów w poszczególnych grupach; ^{ss}wyniki podane w publikacjach referencyjnych Craig 2009, ^{sss}wyniki podane w publ kacjach referencyjnych Bernstein 2008, Kiessling 2008, Craig 2009a, Krassilnikova 2010

RUC vs. PLC

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla konestatu alfa w porównaniu do placebo, wyniki dla ciągłych punktów końcowych; (analiza ITT).

Punkt końcowy	Skala	Ref.	Dawka/Badanie	Konestat alfa Mediana [95% CI]	Placebo Mediana [95% CI]	LnHR/ HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	VAS	Zuraw 2010 ^a	100 j./kg / C1 1205-01	68 [62; 132]; N=13	258 [240; 495]; N=13	HR=3,26 [1,85; 5,74]	<0,01
			100 j./kg / C1 1304-01	64 [40; 123]; N=16	520 [480; 720]; N=16		
			50 j./kg / C1 1205- 01	122 [72; 136]; N=12	495 [245; 520]; N=29 ³	HR=2,68 [1,23; 5,85]	0,013
	TEQ	Riedl 2014 ^{aaa}	50j./kg lub 4100 j.	90 [61; 150] N=44	152 [93; bd.] N=31	LnHR=0,52 [0,06; 0,98]	0,031
VAS	Riedl 2014 ^{aaa}	50j./kg lub 4100 j.	75 [60; 105] N=44	303 [81; 720] N=31	LnHR=1,40 [0,94; 1,86]	0,003	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 h od podania leczenia ratunkowego lub stosowania jednoczesnego niedozwolonego leku [minuty]		Riedl 2014 ^{aaa}	50j./kg lub 4100 j.	90 [61; 150]	344 [105; 1440]	LnHR=1,22 [0,76; 1,68]	0,010
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty]	VAS	Zuraw 2010 ^a	100 j. / kg C1 1205-01, C1 1304-01	54 [30; 64]; N=29	245 [60; 495]; N=29	HR=2,47 [1,42; 4,32]	0,001
			50j./kg C1 1205-01	71 [42; 124]; N=12		HR=1,61 [0,76; 3,43]	0,214
	Riedl 2014 ^{aaa}	50j.kg / 4100 j.	60 [49; 75]; N=44	105 [75; bd.]; N=31	LnHR=0,55 [0,10; 1,01]	0,001	
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	VAS	Zuraw 2010 ^a	100 j./kg / C1 1205-01	245 [125; 270]; N=13	1101 [970; 1494]; N=13	HR=2,62 [1,48; 4,61]	<0,001
			100 j./kg / C1 1304-01	480 [243; 723]; N=16	1440 [720; 2885]; N=16		
			50 j./kg / C1 1205-01	247 [243; 484]; N=12	1210 [970; 1500]; N=29	HR=3,86 [1,71; 8,72]	0,001
	TEQ	Riedl 2014 ^{aaa}	50j./kg	303 [240; 720]; N=44	483 [300; 1440]; N=31	LnHR=0,46 [0,00; 0,92]	0,078

³ Brak danej w AKL wnioskodawcy, wartość umieszczona przez Analityków Agencji na podstawie danych z publikacji Zuraw 2010

	VAS		lub 4100 j.	240 [177; 270]; N=44	362 [240; bd.]; N=31	LnHR=0,41 [-0,05; 0,87]	0,005
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty]	Zuraw 2010 [^]	100 j. / kg C1 1205-01, C1 1304-01	268 [244; 745]; N=29	780 [255; 1440]; N=29	HR=1,68 [0,95; 2,96]	0,072	
		50j./kg C1 1205-01	250 [242; 265]; N=12				HR=1,95 [0,90; 4,22]
	Riedl 2014 ^{^^}	50j.kg / 4100 j.	303 [270; 361]; N=44	bd. [300; bd.]; N=31	-	0,047	

Okres obserwacji: [^]48 h, ^{^^}12 h, ^{^^^}24 h

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla konestatu alfa w porównaniu do placebo, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych; (analiza ITT).

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Konestat alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	RB/RR/OR [95% CI]	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Odpowiedź na leczenie [^]	Zuraw 2010	100 j. / kg C1 1205-01, C1 1304-01	26/29 (90)	12/29 (41)	RB=2,17 [1,45; 3,56]	<0,05	3 [2; 5]
		50j./kg C1 1205-01	12/12 (100)		RB=2,31 [1,50; 3,79]	<0,05	2 [2; 4]
Niepowodzenie leczenia [^]	Zuraw 2010	100 j. / kg C1 1205-01, C1 1304-01	3/29 (10)	17/29 (59)	OR=0,06[0,01; 0,32]	<0,001	-
		50j./kg C1 1205-01	0/12 (0)		OR=0,13 [0,00; 1,08]	0,060	-
Nawrót objawów obrzęku ^{^^}	Riedl 2014	50j./kg lub 4100 j.	1/31 (3)	4/15 (27)	RR=0,12 [0,02; 0,74]	<0,05	5 [3; 25]
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej ^{^^}			4/44 (9)	11/31 (35)	RR=0,29 [0,10; 0,78]	<0,05	4 [3; 13]

Okres obserwacji [^]4h, ^{^^}24h

FIR vs. PLC

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **ikatybant w porównaniu do placebo jest:**

istotnie statystycznie (p<0,05) bardziej skuteczny w zakresie:

- mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcji objawów ataku obrzęku o co najmniej 50% w badaniu FAST-1 (LnHR=1,03 [0,51; 1,55], p=0,02; analiza post hoc) i w badaniu FAST-3 (LnHR=2,22 [1,82; 2,63], p<0,001) (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FAST-3),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 (LnHR=2,33 [1,93; 2,74], p<0,001),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku
 - w ocenie pacjenta: w badaniu FAST-1 (LnHR=3,05 [2,52; 3,58], p<0,001) i w badaniu FAST-3 (LnHR=1,48 [1,07; 1,88], p<0,001),
 - w ocenie badacza: w badaniu FAST-1 (LnHR=1,74 [1,21; 2,27], p<0,001), i w badaniu FAST-3 (LnHR=1,33 [0,92; 1,74], p<0,001),
- mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 (LnHR=1,58 [1,17; 1,98], p=0,016),
- średniej redukcji intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej w badaniu FAST-1 po 4 godzinach obserwacji (p=0,002), po 12 godzinach obserwacji (p=0,03),
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej:
 - po 12 godzinach obserwacji (RR=0,25 [0,08; 0,7], p<0,05),
 - po 48 godzinach obserwacji (RR=0,43 [0,19; 0,9], p<0,05),
 - u chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku (Peto OR=0,09 [0,03; 0,26], p<0,001),
 - u pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu ikatybantu lub placebo (RR=0,22 [1,22; 2,03], p<0,05),

- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: (LnHR=1,39 [0,98; 1,79], $p<0,001$), w ocenie badacza: (LnHR=1,9 [1,49; 2,3], $p<0,001$),
- w badaniu FAST-1 i FAST-3 mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry ($p=0,04$) i bólu skóry ($p=0,007$) po 5 dniach obserwacji oraz obrzęku ($p=0,001$) i bólu ($p=0,021$) skóry oraz bólu brzucha ($p=0,009$) po 14 dniach obserwacji,

nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu FAST-1 dotyczącego mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p=0,142$) po 5 dniach obserwacji,
- mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p=0,08$) po 5 dniach obserwacji,
- odpowiedź na leczenie – po 4 godzinach obserwacji,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha ($p=0,06$) w badaniu FAST-1,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia: umiarkowany ($p=0,69$), ciężki ($p=0,06$), bardzo ciężki ($p=0,85$) w badaniu FAST-1.

BER vs. PLC

Istotną statystycznie przewagę na korzyść koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu z placebo zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem:

- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku (MD=-6,38 [-10,61; -2,15], $p=0,0025$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała,
- mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (MD=-43,24 [-192; 105,52], $p=0,0237$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała,
- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku: w populacji ITT (MD=-7,73 [-12,77; -2,69], $p=0,007$) oraz w populacji PP (MD=-12,65 [-19,47; -5,83], $p=0,0003$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała,
- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała (MD=-508 [-652,56; -363,44], $p<0,00001$),
- mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji PP (MD=-17,35 [-31,04; -3,66], $p=0,01$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała,

istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem:

- wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta (o 85%) po 2–4 godzinach obserwacji ($p=0,0014$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała,
- konieczności podania terapii ratunkowej o 42% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0181$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała oraz 67% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0002$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała,

istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem:

- wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie w postaci redukcji objawów ataku, po 30 minutach obserwacji (RB= 33,85 [6,40; 192,37], $p=0,0004$) i 240 minutach obserwacji (RB=7,72 [3,89; 16,52] $p<0,00001$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała,

istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą liczbą epizodów wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji (MD=-0,7 [-1,48; 0,08], $p=0,0329$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała,

brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po 2–4 godzinach obserwacji przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała,
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy tj. zmniejszenia objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała,

- mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała,
- mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji ITT przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała,
- średniej liczby wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała.

RUC vs. PLC

Istotną statystycznie przewagę na korzyść konestatu alfa w porównaniu z placebo zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem:

- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonych przy pomocy skali VAS w dawce 100 j./kg masy ciała (HR=3,26 [1,85; 5,74]) i w dawce 50 j./kg masy ciała (HR=2,68 [1,23; 5,85]), oraz w dawce 50j./kg m.c.: wg skali TEQ LnHR=0,52 [0,06; 0,98] i wg skali VAS LnHR=1,4 [0,94; 1,86]
- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub jednoczesnego stosowania leku niedozwolonego w protokole badania (LnHR=1,22 [0,76; 1,68]),
- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza mierzonych przy pomocy skali VAS dla dawki 100 j./kg (HR=2,47 [1,42; 4,32]) oraz dla dawki 50 j. / kg m.c. lub 4100 j. (LnHR=0,55 [0,1; 1,01])
- mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali VAS dla dawki 100 j. / kg m.c. (HR=2,62 [1,48; 4,61]) i dla dawki 50 j./kg m.c. (HR=3,86 [1,71; 8,72]) oraz dla dawki 50 j. / kg m.c. lub 4100 j. (LnHR=0,41 [-0,05; 0,87])

istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem

- wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla dawki 50 j. / kg m.c. (RB=2,31 [1,5; 3,79]) oraz dla dawki 100 j./kg (RB=2,17 [1,45; 3,56]),

istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- niepowodzenia leczenia (OR=0,06 [0,01; 0,32]),
- nawrotu ataku obrzęku w ciągu 24 godzin (OR=0,12 [0,02; 0,74]),
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej (RR=0,29 [0,10; 0,78]),

brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (48 godzin obserwacji) dla dawki 50 j./kg m.c.,
- zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali VAS (48 h) i przy pomocy skali TEQ (24 h),
- mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza,
- szansy wystąpienia niepowodzenia leczenia.

Badania o niższej wiarygodności

Wyniki badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu zamieszczono w rozdziale 13.3. *Tabele z wynikami analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla badań o niższej wiarygodności.* Wyniki badań o niższej wiarygodności dla komparatorów znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności ikatybantu na podstawie badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność ikatybantu w leczeniu ostrych napadów HAE. Dodatkowo, w kontynuacji badań FAST-1 i FAST-3 (faza otwarta) oraz w badaniu Farkas 2012 i Bas 2006 (opis przypadku) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu napadów kraniowych HAE. W badaniach Aberer 2013, Aberer

2014, NCT00997204, Maurer 2013a, Boccon-Gibod 2012, Longhurst 2013, Bouillet 2013 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu podawanego w samodzielnej iniekcji⁴.

⁴ W analizie wnioskodawcy wymieniono również badanie Farkas 2012, jednak w badaniu tym pacjent nie podawał sobie leku samodzielnie, lek był podawany przez pracownika ochrony zdrowia.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa ikatybantu przeprowadzono w oparciu o badania porównujące:

- **FIR vs. placebo**
- **FIR vs. kwas traneksamowy** (dodatkowa analiza bezpieczeństwa, wyniki w AKL wnioskodawcy)

Ze względu na brak moŹliwości przeprowadzenia porównania poŹredniego, autorzy analizy zdecydowali się przedstawić równieŹ wyniki w zakresie bezpieczeństwa komparatorów.

- **BER vs. placebo**
- **RUC vs. placebo**

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (populacja bezpieczeństwa).

Punkt końcowy	Ref.	Ikatybant n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Przynajmniej jedno działanie niepoŹądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Cicardi 2010 [^]	12/27 (44,4%)	19/29 (65,5%)	RR= 0,68 [0,40; 1,09]	0,12	-
	Lumry 2011, Bas 2012 ^{^^}	19/46 (41,3%)	24/46 (52,2%)	RR=0,79 [0,50; 1,23]	>0,05	-
Działania niepoŹądane związane z zastosowanym leczeniem ¹	[redacted], Cicardi 2010, [redacted] [^]	4/27 (15%)	1/29 (3%)	RR=4,30 [0,70; 27,74]	0,17	-
	Lumry 2011, Bas 2012 ^{^^}	5/46 (10,9%)	3/46 (6,5%)	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05	-
PowaŹne działania niepoŹądane	[redacted], Cicardi 2010 [^]	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Lumry 2011, Bas 2012 [^]	0/46 (0%)	3/46 (6,5%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05	-
PowaŹne działania niepoŹądane związane z zastosowanym leczeniem	Lumry 2011, Bas 2012 ^{^^}	0/46 (0%)	0/46 (0%)	-	-	-
Działania niepoŹądane prowadzące do zgonu ²		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Działania niepoŹądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu		0/46 (0%)	0/46 (6,5%)	-	-	-
CieŹkie działania niepoŹądane		2/46 (4,3%)	10/46 (21,7%)	RR=0,20 [0,05; 0,75]	0,027	NNT=6 [4; 25]
CieŹkie działania niepoŹądane związane z zastosowanym leczeniem		2/46 (4,3%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,56 [0,47; 122,66]	>0,05	-
Działania niepoŹądane w miejscu podania	[redacted], Cicardi 2010, [redacted]	26/27 (96,3%)	8/29 (27,6%)	RR=3,49 [2,09; 6,57]	<0,0001	NNH=2 [2; 3]
Zaburzenia niepoŹądane Źołądkowo-jelitowe	Cicardi 2010 [^]	1/27 (3,7%)	5/29 (17,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,27]	0,13	-
	Lumry 2011 ^{^^}	10/46 (21,6%)	2/46 (4,4%)	RR=5,00 [1,33; 19,67]	<0,05	NNH=6 [4; 25]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Cicardi 2010 [^]	3/27 (11,1%)	4/29 (13,8%)	RR=0,81 [0,22; 2,96]	0,78	-
	Lumry 2011 ^{^^}	5/46 (10,9%)	3/46 (6,6%)	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05	-
ZakaŹenie i zapasoŹycenie	Cicardi 2010 [^]	4/27 (14,8%)	4/29 (13,8%)	RR=1,07 [0,32; 3,60]	0,92	-
	Lumry 2011 ^{^^}	6/46 (12,9%)	5/46 (11,0%)	RR=1,20 [0,41; 3,49]	>0,05	-
Zranienia, zatrucia, powikłania po zabiegach	Cicardi 2010 [^]	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia wyników badań	Cicardi 2010 [^]	2/27 (7,4%)	0/29 (0%)	Peto OR=8,27	0,23	-

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

laboratoryjnych				[0,50; 135,86]		
	Lumry 2011 ^{AA}	1/46 (2,2%)	4/46 (8,8%)	RR=0,25 [0,04; 1,59]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych	Cicardi 2010 ^A	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Cicardi 2010 ^A	2/27 (7,4%)	4/29 (13,8%)	RR=0,54 [0,12; 2,31]	0,48	-
	Lumry 2011 ^{AA}	3/46 (6,5%)	5/46 (10,9%)	RR=0,60 [0,17; 2,15]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Cicardi 2010 ^A	3/27 (11,1%)	1/29 (3,4%)	RR=3,22 [0,49; 21,83]	0,33	-
	Lumry 2011 ^{AA}	0/46 (0%)	2/46 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Cicardi 2010 ^A	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	RR=0,72 [0,15; 3,35]	0,73	-
	Lumry 2011 ^{AA}	0/46 (0%)	2/46 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne ³	Cicardi 2010 ^A	4/27 (14,8)	5/29 (17,2)	RR=0,86 [0,27; 2,69]	0,81	-
	Lumry 2011 ^{AA}	5/46 (10,9%)	10/46 (21,7%)	RR=0,50 [0,19; 1,28]	>0,05	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Cicardi 2010 ^A	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia serca	Lumry 2011 ^{AA}	0/46 (0%)	2/46 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Zaburzenia układu moczowego		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Zaburzenia układu odpornościowego		1/46 (2,2%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05	-

Okres obserwacji 24 tygodnie^A/16 dni^{AA}

¹ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; w grupie leczonej ikatybantem: biegunka, nudności, niestrawność, ból głowy, zaczerwienienie w miejscu podania leku; w grupie otrzymującej placebo: ból głowy (2 pacjentów), świąd; w grupie leczonej katybantem: ból w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań prób wątrobowych, zawroty głowy, krwawienie z nosa (po 1 pacjencie).

² przyczyna zgonu – zawał mięśnia sercowego.

³ pogorszenie objawów ataku obrzęku lub wystąpienie w nowej lokalizacji

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esteraży względem placebo; (populacja bezpieczeństwa, okres obserwacji: 4 godziny).

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	koncentrat C1-INH n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane	10 j./kg	Craig 2009	10/39 (25,6%)	18/41 (43,9%)	RR=0,58 [0,31; 1,08]	0,09	-
	20 j./kg	Craig 2009, Krassilnikova 2010	9/46 (19,6%)		RR=0,45 [0,22; 0,86]	0,02	5 [3; 21]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	10 j./kg	Craig 2009	8/39 (20,5%)	8/41 (19,5%)	RR=1,05 [0,45; 2,47]	0,91	-
	20 j./kg		5/46 (10,9%)		RR=0,56 [0,20; 1,50]	0,28	-
Poważne działania niepożądane	20 j./kg	Krassilnikova 2010	0/46 (0%)	0/41 (0%)	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			5/46 (10,9%)	13/41 (31,7%)	RR=0,34 [0,14; 0,84]	<0,05	5 [3; 27]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania			2/46 (4,3%)	3/41 (7,3%)	RR=0,59 [0,12; 2,85]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych			1/46 (2,2%)	4/41 (9,8%)	RR=0,22 [0,03; 1,41]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego			2/46 (4,3%)	2/41 (4,9%)	RR=0,89 [0,16; 4,90]	>0,05	-
Bóle głowy			10 j./kg	Craig 2009	1/39 (2,6%)	2/41 (4,9%)	RR=0,53 [0,07; 3,87]
	20 j./kg	0/46 (0%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,91]		0,22		-
Bóle brzucha	10 j./kg		1/39 (2,6%)	3/41	RR=0,35 [0,05; 2,34]	0,39	-

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego

	20 j./kg		2/46 (4,3%)	(7,3%)	RR=0,59 [0,12; 2,85]	0,59	-
Nudności	10 j./kg		1/39 (2,6%)	5/41	RR=0,21 [0,03; 1,28]	0,13	-
	20 j./kg		3/46 (6,5%)	(12,2%)	RR=0,53 [0,15; 1,91]	0,39	-
Skurcze mięśni	10 j./kg		4/39 (10,3%)	2/41	RR=2,10 [0,48; 9,47]	0,40	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)	(4,9%)	RR=0,45 [0,06; 3,30]	0,56	-
Ból	10 j./kg		4/39 (10,3%)	1/41	RR=4,21 [0,49; 35,99]	0,19	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)	(2,4%)	RR=0,89 [0,09; 8,39]	0,94	-
Biegunka	10 j./kg		1/39 (2,6%)	4/41	RR=0,26 [0,04; 1,66]	0,23	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	(9,8%)	Peto OR=0,11 [0,02; 0,82]	0,04	-
Wymioty	10 j./kg		1/39 (2,6%)	3/41	RR=0,35 [0,06; 1,41]	0,39	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)	(7,3%)	RR=0,30 [0,04; 1,99]	0,31	-
Bóle pleców	10 j./kg		0/39 (0%)	1/41	Peto OR=0,14 [0,003; 7,17]	0,51	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	(2,4%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Zaburzenia smaku	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		2/46 (4,3%)		Peto OR=6,77 [0,42; 110,63]	0,28	-
Obrzęki obwodowe	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)		Peto OR=6,63 [0,13; 336,20]	0,53	-
Rozdęcie brzucha	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR=7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		-	-	-
Obrzęk twarzy	10 j./kg		1/39 (2,6%)	1/41	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	(2,4%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Obrzęk ust	10 j./kg		1/39 (2,6%)	1/41	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	(2,4%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane	25 j./kg	Kunschak 1998	4 (36,4%*)	1 (8,3%*)	RR=4,36 [0,79; 27,01]	>0,05	-

*Okres obserwacji 24 h

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; populacja bezpieczeństwa, okres obserwacji: 90 dni, 72 godziny lub 97 dni.

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Konestat alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNH [95% CI]
Działania niepożądane ogółem (łącznie liczba występujących zdarzeń)	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	6/12	33/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	27/29		-	-	-
Działania niepożądane występujące w ciągu 97 dni od podania	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	18/56 (32)	10/18 (56)	RR=0,58 [0,34; 1,06]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	4/12 (33)	14/29 (48)	RR=0,69 [0,27; 1,49]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	7/29 (24)		RR=0,50 [0,23; 1,02]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane występujące w ciągu 72 godzin od podania	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	4/56 (7)	4/18 (22)	RR=0,32 [0,10; 1,10]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	3/29 (10)	Peto OR=0,23 [0,02; 0,90]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		RR=0,33[0,05; 2,19]	>0,05	-
	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	2/12 (17)	6/29 (21)	RR=0,81 [0,20; 2,87]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		RR=0,17 [0,03; 0,96]	<0,05	6 [3; 249]
Poważne działania niepożądane	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	3/29 (10)	Peto OR=0,23 [0,02; 2,90]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		RR=0,33[0,05; 2,19]	>0,05	-
	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego

	2014						
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	0/18	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe							
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe, ogółem	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Ból brzucha	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,24 [0,01; 5,13]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (6)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zapalenie jelita grubego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Biegunka	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Wymioty	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Niestrawność	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia układu nerwowego, ogółem	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Ból głowy	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Procedulany ból głowy	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Zawroty głowy	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zakażenia i zapasożycenia							
Zakażenia i zapasożycenia	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	2/12 (17)	1/29 (3)	RR=4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	2/29 (7)		RR=2,00 [0,27; 14,84]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza moczowego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Grzybica	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Opryszczka	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zapalenie zatok	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zapalenie migdałków	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ropień zęba	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Zakażenie dróg moczowych	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Przekrwienie zatok	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania							
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (6)	2/29 (13)	RR=1,21 [0,16; 8,32]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-
Ból	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,24 [0,01; 5,13]	>0,05	-

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-
Pogorszenie ogólnej kondycji organizmu		50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Przekrwienie błon śluzowych		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Gorączka		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Uczucie pieczenia skóry	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		50 j./kg ^A	2/12 (17)	1/29 (3)	RR=4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Rumień	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Świąd		50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
Wysypka rumieniowa		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Tłuszczak			1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Naczynioruchowy nieżyt nosa	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej							
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	1/29 (3)	RR=2,42 [0,26; 21,76]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Ból pleców		50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		-	-	-
	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Bóle mięśni			0/12	0/29	-	-	-
	Zuraw 2010		0/29		-	-	-
Bóle kończyn		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		50 j./kg ^A	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,23 [0,01; 513]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-
Krwawienie z nosa		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (7)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zapalenie gardła		50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Podrażnienie gardła		50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Kichanie	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	2/29 (7)		Peto OR=7,66 [0,47; 125,48]	>0,05	-
Zaburzenia miesiączkowania	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Obrzęk moczny		50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^A , ^{AA}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

Zaburzenia układu moczowego							
Zaburzenia układu moczowego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Kamienie w przewodzie moczowym	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		-	-	-
Ostra niewydolność nerek	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne							
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy*	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego							
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Kolka żółciowa	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne							
Zaburzenia psychiczne, ogółem	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Bezsensowność	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Interwencje chirurgiczne lub medyczne							
Interwencje chirurgiczne lub medyczne	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Usunięcie kamieni z przewodu moczowego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe							
Zaburzenia naczyniowe	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Niedociśnienie	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych							
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	1/29 (3)	RR=2,42 [0,26; 21,76]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		RR=1,00 [0,11; 9,32]	>0,05	-
Oznaczenie białka C-reaktywnego	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		-	-	-
Zwiększony hematokryt	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05	-
Zwiększone stężenie hemoglobiny	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05	-
Wykonanie badania prostaty	Zuraw 2010	50 j./kg ^A	0/12	1/29 (6)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{A, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zwiększone stężenie D-dimeru fibryny	Riedl 2014	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

^ABadanie C1 1205-01, ^{^^}Badanie C1 1304-01.

FIR vs. PLC

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:
 - ciężkich działań niepożądanych (o 80%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p = 0,027$); parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji,

• brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- przynajmniej 1 działania niepożądanego, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oraz poważnych działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tyg. obserwacji,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
- poważnych działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
- działań niepożądanych prowadzących do zgonu i ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- ciężkich (ang. severe) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- ogólnych działań niepożądanych i działań niepożądanych w miejscu podania (ocenianych łącznie) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zakażeń i zapasożyceń w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zaburzeń związanych z układem nerwowym w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- zaburzeń wątrobowo-żółciowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- zaburzeń w obrębie układu moczowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- zaburzeń układu odpornościowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni.

• istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- działań niepożądanych w miejscu podania (o 249%) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. ($p<0,0001$); parametr NNH=2,
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (o 400%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p<0,05$); parametr NNH=6.

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w ciągu 24 tyg.,
- rezygnacji z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- zranień, zatruc, powikłań po zabiegach w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i w obrębie tkanek przyległych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg.,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nowy atak obrzęku, mdłości, bóle głowy, krwawienie z nosa, świąd i pieczenie w miejscu iniekcji.

Żaden pacjent leczony ikatybantem nie zrezygnował z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni oraz 24 tyg. obserwacji.

BER vs. PLC

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j/kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

•istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- o jakichkolwiek działań niepożądanych (o 55%) w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny ($p=0,02$); parametr NNT=5,
- o zaburzeń żołądkowo-jelitowych o 66% w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny ($p<0,05$); parametr NNT=5.

•brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzeń ze strony układu nerwowego, a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków obwodowych, obrzęku w obrębie twarzy lub obrzęku ust w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j/kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

•brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- o jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków, rozdęcia brzucha, obrzęku twarzy, obrzęku ust w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

Nie oszacowano parametru względnego dla ryzyka wystąpienia rozdęcia brzucha dla okresu obserwacji wynoszącego 4 godziny w przypadku stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała ze względu na brak zdarzeń w grupie badanej oraz grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, żadnego przypadku zgonu ani rezygnacji z udziału w badaniu.

W publikacji Waytes1996 nie przedstawiono szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy. Podano jedynie informację, iż w badaniu nie odnotowano poważnych, krótkotrwałych działań niepożądanych, a także nie stwierdzono przypadków transmisji wirusów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j/kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

•brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny.

W grupie przyjmującej koncentrat inhibitora C1 esterazy u pojedynczych pacjentów odnotowano: dreszcze przed i po infuzji (1 pacjent), nieprzyjemny posmak w ustach i nudności (1 pacjent), duszności (1 pacjent), zawroty i bóle głowy (1 pacjent). W grupie pacjentów przyjmującej placebo odnotowano zawroty głowy (1 pacjent).

RUC vs. PLC

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

•istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; parametr NNT=6**•brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- o działań niepożądanych występujących w ciągu 97 dni od podania leku, jakichkolwiek działań niepożądanych występujących w ciągu 72 godzin od podania leku, jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych,
- o zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (w tym: bólu brzucha, bólu górnej części brzucha, zapalenia jelita grubego [dawka 100 j./kg], biegunki [dawka 100 j./kg oraz dawka 50 j./kg lub 4200 j.], niestrawności,
- o zaburzeń układu nerwowego ogółem [dawka 100 j./kg],

- zakażeń i zapasożyceń, zapalenia pęcherza moczowego, grzybicy, opryszczki [dawka 100 j./kg], zapalenia zatok [dawka 100 j./kg], zapalenie migdałków [dawka 100 j./kg], ropnia zęba [dawka 50 j./kg], zakażenia dróg moczowych [dawka 50 j./kg], przekrwienia zatok,
- zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (w tym: bólu, obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienia błon śluzowych, gorączki, pogorszenia ogólnej kondycji organizmu [tylko dawka 100 j./kg], uczucia pieczenia skóry),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (w tym: rumienia [tylko dawka 50 j./kg], świądu [tylko dawka 50 j./kg], wysypki rumieniowatej, łuszczaka, naczyń nerwowych nieżyty nosa),
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem (w tym: bólu pleców [tylko dawka 50 j./kg], bólu kończyn),
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (w tym: krwawienia z nosa, podrażnienia gardła, zapalenia gardła [tylko dawka 100 j./kg], przekrwienia błony śluzowej nosa [tylko dawka 100 j./kg], kichania),
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (tylko dawka 100 j./kg) (w tym: zaburzeń miesiączkowania [tylko dawka 100 j./kg], obrzęku moszny [tylko dawka 100 j./kg]),
- zaburzeń układu moczowego ogółem (tylko dawka 100 j./kg) (w tym: ostrej niewydolności nerek [tylko dawka 100 j./kg]),
- chorób wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych ogółem (w tym dziedzicznego obrzęku naczyń nerwowych),
- zaburzeń układu żółciowo – wątrobowego ogółem (w tym: kolki żółciowej),
- zaburzeń psychicznych ogółem (w tym: bezsenności),
- interwencji chirurgicznych lub medycznych (w tym: usunięcia kamieni z przewodu moczowego),
- zaburzeń naczyniowych (w tym: niedociśnienia),
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem (w tym: wykonania badania prostaty, oznaczenia białka C-reaktywnego [tylko dawka 50 j./kg], zwiększonego hematokrytu [tylko dawka 100 j./kg], zwiększonego stężenia hemoglobiny [tylko dawka 100 j./kg], zwiększonego stężenia D-dimeru fibryny).

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- działań niepożądanych prowadzących do zgonu,
- zaburzeń żołądkowo jelitowych – zapalenia jelita grubego (tylko dawka 50 j./kg), biegunki (tylko dawka 50 j./kg), wymiotów,
- zaburzeń układu nerwowego – zawrotów głowy (tylko dawka 50 j./kg),
- opryszczki (tylko dawka 50 j./kg), zapalenia zatok (tylko dawka 50 j./kg), zapalenie migdałków (tylko dawka 50 j./kg), ropnia zęba (tylko dawka 100 j./kg), zakażenia dróg moczowych (tylko dawka 100 j./kg),
- pogorszenia ogólnej kondycji organizmu (tylko dawka 50 j./kg),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – rumienia (tylko dawka 100 j./kg), świądu (tylko dawka 100 j./kg),
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – bólu pleców (tylko dawka 100 j./kg), bólów mięśniowych,
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zapalenia gardła (tylko dawka 50 j./kg), przekrwienia błony śluzowej nosa (tylko dawka 50 j./kg),
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (tylko dawka 50 j./kg) (w tym: zaburzeń miesiączkowania [tylko dawka 50 j./kg], obrzęku moszny [tylko dawka 50 j./kg]),
- zaburzeń układu moczowego ogółem (tylko dawka 50 j./kg) (w tym: ostrej niewydolności nerek [tylko dawka 50 j./kg], kamieni w przewodzie moczowym),
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych – oznaczenia białka C-reaktywnego (tylko dawka 100 j./kg), zwiększonego hematokrytu (tylko dawka 50 j./kg), zwiększonego stężenia hemoglobiny (tylko dawka 50 j./kg).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy i wyniki badań o niższej wiarygodności

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa, w której porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym (badanie FAST-2 przedstawione w AKL wnioskodawcy) wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu podania leku, w innych punktach końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Wyniki badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu zamieszczono w rozdziale 13.3. *Tabele z wynikami analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla badań o*

niższej wiarygodności. W badaniach o niższej wiarygodności (w tym dotyczących bezpieczeństwa podawania leku samodzielnie) profil bezpieczeństwa był podobny jak w badaniach randomizowanych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Firazyr **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia). **Często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) rejestrowano zawroty i bóle głowy, nudności, wysypkę, rumień, świąd, gorączkę i zwiększenie stężenia transaminazy.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa ikatybantu zawarte na stronach FDA i EMA (przedstawione również w AKL wnioskodawcy), są zbieżne z wnioskami zawartymi w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano na stronach URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Firazyr (ikatybant).

Źródło: ChPL Firazyr

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące badania:

- 2 badania z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu z placebo: badania FAST-1 i FAST 3,
- 1 badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego FAST-2,
- 2 badania z randomizacją dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo: badania I.M.P.A.C.T.1. oraz Waytes 1996 & Kunschak 1998
- 3 badania z randomizacją dotyczące porównania konestatu alfa z placebo: C1 1205-01, C1 1304-01 i C1 1310,
- 22 badania o niższej wiarygodności,
- kontynuacje badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1.,
- badania bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badań klinicznego o akronimie: C1 1205-01, C1 1304-01 i C1 1310 oraz badanie bez grupy kontrolne Choi 2007,
- 3 badania nieopublikowane NCT01386658, NCT01457430, NCT02045264,
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL Firazyr, EPAR Firazyr, FDA 2011).

Analiza skuteczności ikatybantu

W podsumowaniu analizy skuteczności opisano jedynie wyniki dla ikatybantu.

Porównanie bezpośrednie z placebo

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **ikatybant w porównaniu do placebo jest:**

istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej skuteczny w zakresie:

- mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcji objawów ataku obrzęku o co najmniej 50% w badaniu FAST-1 ($\text{LnHR}=1,03$ [0,51; 1,55], $p=0,02$; analiza post hoc) i w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=2,22$ [1,82; 2,63], $p < 0,001$) (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FAST-3),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=2,33$ [1,93; 2,74], $p < 0,001$),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku
 - w ocenie pacjenta: w badaniu FAST-1 ($\text{LnHR}=3,05$ [2,52; 3,58], $p < 0,001$) i w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=1,48$ [1,07; 1,88], $p < 0,001$),

- w ocenie badacza: w badaniu FAST-1 (LnHR=1,74 [1,21; 2,27], $p<0,001$), i w badaniu FAST-3 (LnHR=1,33 [0,92; 1,74], $p<0,001$),
- mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 (LnHR=1,58 [1,17; 1,98], $p=0,016$),
- średniej redukcji intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej w badaniu FAST-1 po 4 godzinach obserwacji ($p=0,002$), po 12 godzinach obserwacji ($p=0,03$),
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej:
 - po 12 godzinach obserwacji (RR=0,25 [0,08; 0,7], $p<0,05$),
 - po 48 godzinach obserwacji (RR=0,43 [0,19; 0,9], $p<0,05$),
 - u chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku (Peto OR=0,09 [0,03; 0,26], $p<0,001$),
 - u pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu ikatybantu lub placebo (RR=0,22 [1,22; 2,03], $p<0,05$),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: (LnHR=1,39 [0,98; 1,79], $p<0,001$), w ocenie badacza: (LnHR=1,9 [1,49; 2,3], $p<0,001$),
- w badaniu FAST-1 i FAST-3 mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry ($p=0,04$) i bólu skóry ($p=0,007$) po 5 dniach obserwacji oraz obrzęku ($p=0,001$) i bólu ($p=0,021$) skóry oraz bólu brzucha ($p=0,009$) po 14 dniach obserwacji,

nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu FAST-1 dotyczącego mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p=0,142$) po 5 dniach obserwacji,
- mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p=0,08$) po 5 dniach obserwacji,
- odpowiedź na leczenie – po 4 godzinach obserwacji,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha ($p=0,06$) w badaniu FAST-1,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia: umiarkowany ($p=0,69$), ciężki ($p=0,06$), bardzo ciężki ($p=0,85$) w badaniu FAST-1.

Wyniki analizy skuteczności ikatybantu na podstawie badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność ikatybantu w leczeniu ostrych napadów HAE. Dodatkowo, w kontynuacji badań FAST-1 i FAST-3 (faza otwarta) oraz w badaniu Farkas 2012 i Bas 2006 (opis przypadku) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu napadów kraniowych HAE. W badaniach Aberer 2013, Aberer 2014, NCT00997204, Maurer 2013a, Boccon-Gibod 2012, Longhurst 2013, Bouillet 2013 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu podawanego w samodzielnej iniekcji

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy dotyczącej ikatybantu wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania (o 249%) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. ($p<0,0001$); (NNH=2) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (o 400%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p<0,05$); (NNH=6). W dodatkowej analizie bezpieczeństwa, w której porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym (badanie FAST-2) wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu podania leku, w innych punktach końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. W badaniach o niższej wiarygodności (w tym dotyczących bezpieczeństwa podawania leku samodzielnie) profil bezpieczeństwa był podobny jak w badaniach randomizowanych.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Firazyr **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w

miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia). **Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)** rejestrowano zawroty i bóle głowy, nudności, wysypkę, rumień, świąd, gorączkę i zwiększenie stężenia transaminazy.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Firazyr (ikatybant).

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Tilden 2011 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji; wśród autorów badania pracownicy Shire Australia Pty Limited	Australia	FIR vs. BSC	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności perspektywa płatnika publicznego horyzont: 52 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ICUR: 71 026 AUD/QALYG
Helbert 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji; wśród autorów badania pracownicy Shire Human Genetic Therapies	Wielka Brytania	FIR vs. koncentrat inhibitora C1	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności horyzont: 96 godzin (jeden atak) 	<ul style="list-style-type: none"> brak statystycznie istotnej różnicy w QALY pomiędzy interwencjami oszczędności 592 GBP na atak
Sabharwal 2013 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji; wśród autorów badania pracownicy CSL Behring LLC i CSL Behring GmbH	USA	FIR vs. koncentrat inhibitora C1 vs. ekalantryd	<ul style="list-style-type: none"> analiza minimalizacji kosztów horyzont: jeden atak 	<ul style="list-style-type: none"> najtańszy koncentrat inhibitora C1 oszczędności 79,29-4 659 USD względem FIR i 2 628-7 208 USD względem ekalantrydu
Panahloo 2013 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji; wśród autorów badania pracownicy CSL Behring LLC i CSL Behring GmbH	Wielka Brytania	FIR vs. koncentrat inhibitora C1 vs. konestat alfa	<ul style="list-style-type: none"> analiza minimalizacji kosztów horyzont: jeden atak 	<ul style="list-style-type: none"> najtańszy koncentratu inhibitora C1 lub konestat alfa w zależności od dawkowania

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

CMA: Firazyr (ikatybant) vs. Berinert (koncentrat inhibitora C1), Firazyr vs. Ruconest (konestat alfa).

CUA: Firazyr vs. placebo, Berinert vs. placebo, Ruconest vs. placebo.

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Jeden atak w analizie minimalizacji kosztów. Jeden rok w analizie kosztów-użyteczności.

Dyskontowanie

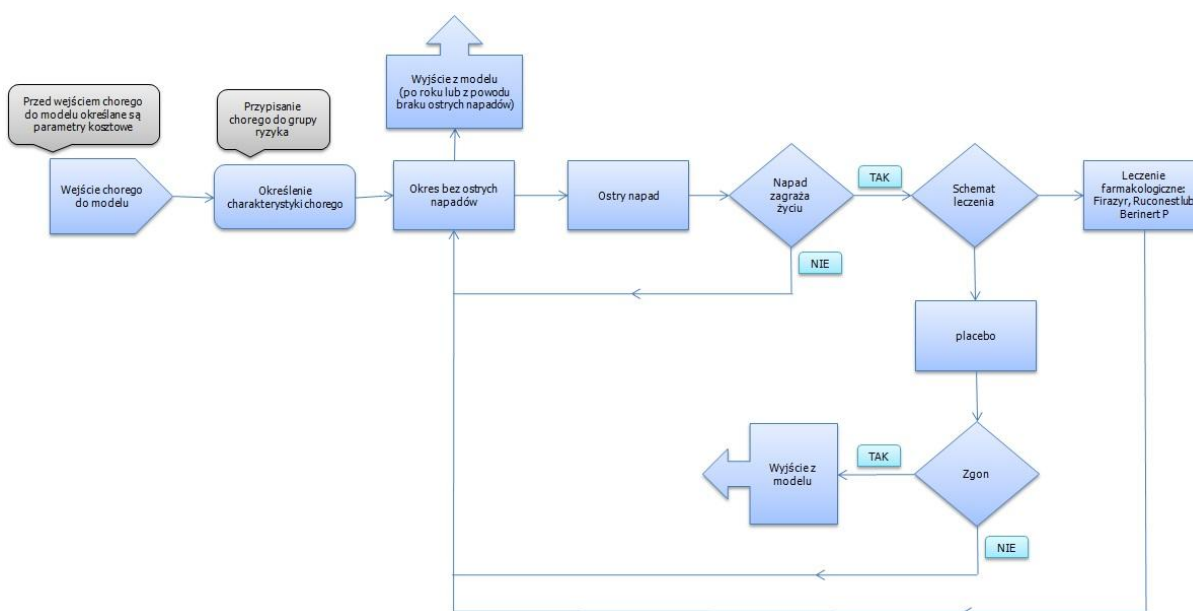
Brak z uwagi na maksymalnie jednoroczny horyzont analizy.

Koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz koszty podania leków.

Model

Wnioskodawca przedstawił arkusz programu MS Excel zawierający analizę minimalizacji kosztów. Analiza uwzględniała różnice w powtórnym przyjmowaniu leków w ramach jednego napadu. Analizie minimalizacji kosztów towarzyszyła jednoczynnikowa analiza wrażliwości. Również w pliku MS Excel przeprowadzono analizę DES (ang. *Discrete Event Simulation*) – 1000 symulacji po 250 pacjentów. Analiza uwzględniała zmienność charakterystyk pacjenta oraz zmienność parametrów kosztowych i efektywności klinicznej. Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej i walidacji konwergencji.



Rysunek 1. Struktura modelu DES

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Cena detaliczna produktu Firazyr		zgodnie z wnioskiem
Cena detaliczna produktu Berinert	2 428,19 PLN	obwieszczenie MZ z dnia 22.10.2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych
Cena detaliczna produktu Ruconest	4 047,11 PLN	
Średnia masa ciała pacjenta	78,10 kg	średnia z badań Cicardi 2010, Kunschak 1988, Craig 2009
Średnie zużycie Firazyr na jeden atak	1,1162	
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Berinert	18,60%	Craig 2009
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Ruconest	9,09%	Riedl 2014
Tryb podania Firazyr		badanie kwestionariuszowe
Tryb podania Ruconest, Berinert		
Śmiertelność w grupie placebo	30%	Agostoni 2004, Bork 2003
Odsetek ostrych napadów, które zagrażają życiu		badanie kwestionariuszowe

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetki pacjentów z populacji docelowej w podziale na grupy ryzyka wystąpienia ostrego napadu	[redacted]	badanie kwestionariuszowe
Liczba ostrych napadów w roku w przeliczeniu na pacjenta według grup ryzyka wystąpienia ostrego napadu	[redacted]	badanie kwestionariuszowe
Jakość życia pacjenta w okresie pomiędzy napadami	0,9	jakości życia pacjentów z populacji ogólnej za Golicki 2010 i Golicki 2009
Jakość życia pacjenta w momencie maksymalnej intensywności napadu	0,315	obliczenia własne na podstawie Cicardi 2010 i Riedl 2014

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia wnioskodawca wymienia:

1. brak możliwości porównania skuteczności Firazyru i komparatorów, zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego;
2. różnice w uwzględnionych badaniach klinicznych – w badaniu dotyczącym konstatu alfa uwzględniano obrzęki o dowolnej lokalizacji, w badaniach dotyczących koncentratu inhibitora C1 i ikatybantu wyłączono pacjentów z napadami kraniowymi;
3. brak danych na temat użyteczności pacjentów pomiędzy napadami – przyjęto użyteczność jak dla populacji ogólnej;
4. brak danych dotyczących zużycia leków w rzeczywistej praktyce klinicznej;
5. przyjęcie dla leku Berinert, że wszyscy pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie pierwszą dawką, otrzymują tylko jedno dodatkowe podanie leku (w praktyce u części pacjentów nie byłaby stosowana kolejna dawka, a część otrzymałaby więcej niż dwie dawki).

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Brak uzasadnienia dla analizy minimalizacji kosztów. W ramach analizy klinicznej nie dowiedziono porównywalności interwencji i komparatorów.

		W analizie kosztów-użyteczności porównano interwencję i komparatory do placebo. Brak porównania pomiędzy aktywnymi terapiami. Mimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, nie przedstawiono wskaźników CER lub CUR.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Wnioskodawca wskazuje na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania interwencji oraz komparatorów.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto horyzont obejmujący jeden napad (CMA) lub jeden rok (CUA). Horyzont uzasadniony naturą kliniczną schorzenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca zaprezentował zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak też analizę kosztów użyteczności, nie wskazując jednak jednoznacznie, którą z nich należy traktować jako analizę podstawową. W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca stwierdził, że analiza minimalizacji kosztów może być uznana za metodę podstawową ze względu na prostotę, ale wykorzystanie różnych technik analitycznych ma być uzasadnione brakiem możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego efektywności rozważanych technologii. Jednak w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na porównywalność interwencji i komparatorów, co stanowi warunek konieczny przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, a w analizie kosztów-użyteczności porównano aktywne leczenie wyłącznie z placebo. Z kolei mając na uwadze brak badań RCT porównujących Firazyz z komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Wskaźniki CUR zostały zamieszczone w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*. Dodatkowo analizy wnioskodawcy zaktualizowano z uwagi na zmianę ceny leku Ruconest od 1 marca 2015 r.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – analiza minimalizacji kosztów dla jednego ataku [PLN]

Parametr	FIR	BER	RUC	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ					
Koszty leków		10 423,87	8 621,89		
Koszty podania	240,00	312,22	312,22	-72,22	-72,22
Koszty łączne		10 736,09	8 934,12		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)					
Koszty leków		10 437,63	8 628,72		
Koszty podania	240,00	312,22	312,22	-72,22	-72,22
Koszty łączne		10 749,85	8 940,94		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, bez uwzględniania RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania FIR, BER i RUC vs. PLC w rocznym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	FIR	BER	RUC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; mediana)	0,9189	0,9189	0,9189
Efekty zdrowotne	PLC dla FIR	PLC dla BER	PLC dla RUC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; mediana)	0,8712	0,8735	0,8706

Tabela 28. Zestawienie kosztów FIR, BER i RUC vs. PLC w rocznym horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	FIR	BER	RUC
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (średnia)		3 049,06	2 521,48
Koszty podania (średnia)	70,03	91,27	92,56
Koszty łączne (średnia)		3 140,33	2 614,03
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Koszty leków (średnia)		3 053,08	2 523,47
Koszty podania (średnia)	70,03	91,27	92,56
Koszty łączne (średnia)		3 144,35	2 616,03
Kategoria kosztów	PLC dla FIR	PLC dla BER	PLC dla RUC
Koszty łączne, niezależnie od perspektywy	0	0	0

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – analiza kosztów-użyteczności, zestawienie ICUR

Parametr	FIR vs. PLC	BER vs. PLC	RUC vs. PLC
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG; mediana)	0,0276	0,0274	0,0271
Perspektywa NFZ			
Różnica kosztów [PLN; mediana]	[redacted]	2 140	1 849
ICUR [PLN/QALYG; mediana] (95% CI)	61 753 bez RSS (16 788; 31 107 631) [redacted]	72 392 (17 115; 56 226 599)	60 126 (17 544; 40 300 142)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Różnica kosztów [PLN; mediana]	[redacted]	2 143	1 850
ICUR [PLN/QALYG; mediana] (95% CI)	61 777 bez RSS (16 794; 31 118 405) [redacted]	72 485 (17 136; 56 299 636)	60 172 (17 557; 40 332 549)

W analizie wnioskodawcy, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [redacted] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 60 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 30. Analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy – maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatorów [PLN]

	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ		
bez RSS	8 167,50	6 761,51
z RSS	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
bez RSS	8 175,44	6 764,05
z RSS	[redacted]	[redacted]

W analizie minimalizacji kosztów wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 762 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 764 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 31. Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy – maksymalne ceny zbytu netto, przy których wskaźnik CUR dla FIR jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla komparatorów [PLN]

	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ		
bez RSS	8 278,55	6 851,89
z RSS	██████████	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
bez RSS	8 286,64	6 854,49
z RSS	██████████	██████████

W analizie kosztów-użyteczności wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 852 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 854 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ██████████ PLN.

Tabela 32. Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy – cena progowa dla porównania FIR vs. PLC [PLN]

Perspektywa NFZ	
bez RSS	14 469,06
z RSS	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)	
bez RSS	14 466,27
z RSS	██████████

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy dla porównania Firazyr vs. placebo i proggu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Firazyr wynosi z perspektywy NFZ 14 469 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena ta wynosi 14 466 PLN bez RSS i ██████████ PLN z RSS. Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ██████████ PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla minimalizacji kosztów FIR vs. BER – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów FIR vs. BER	Max CZN, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania BER
Perspektywa NFZ, bez RSS			
Min. masa ciała pacjenta	44,00 kg	██████████	██████████
Max. zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	3,00	██████████	██████████
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	██████████	██████████

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów FIR vs. BER	Max CZN, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania BER
Perspektywa NFZ, z RSS			
Min. masa ciała pacjenta	44,00 kg		
Max. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	3,00		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta), bez RSS			
Min. masa ciała pacjenta	44,00 kg		
Max. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	3,00		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta), z RSS			
Min. masa ciała pacjenta	44,00 kg		
Max. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	3,00		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny		

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla minimalizacji kosztów FIR vs. RUC – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów FIR vs. RUC	Max CZN, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania RUC
Perspektywa NFZ, bez RSS			
Min. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	1,00		
Max. odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	19,06%		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant maksymalny		
Perspektywa NFZ, z RSS			
Max. masa ciała pacjenta	136,80 kg		
Min. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	1,00		
Max. odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	19,06%		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant maksymalny		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta), bez RSS			
Min. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	1,00		
Max. odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	19,06%		

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów FIR vs. RUC	Max CZN, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania RUC
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant maksymalny		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta), z RSS			
Min. masa ciała pacjenta	44,00 kg		
Max. koszt podania w grupie Firazyru	312,22 PLN		
Max. zużycie produktu Firazyru w trakcie jednego napadu	3,00		
Min. odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	2,59%		
Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny		

W analizie wrażliwości wnioskodawcy dla minimalizacji kosztów Firazyru vs. Berinert, niezależnie od perspektywy, zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnej masy ciała pacjenta, maksymalnego zużycia leku Firazyru w trakcie jednego napadu oraz w wariacie skrajnym, przy minimalnych wartościach wszystkich parametrów.

Natomiast dla minimalizacji kosztów Firazyru vs. Ruconest zmiana wyników następuje z perspektywy NFZ po przyjęciu maksymalnej masy ciała pacjentów (tylko w wariacie z RSS), minimalnego zużycia leku Firazyru w trakcie jednego napadu, maksymalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariacie skrajnym, przy maksymalnych wartościach wszystkich parametrów. Z perspektywy wspólnej bez RSS zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnego zużycia leku Firazyru w trakcie jednego napadu, maksymalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariacie skrajnym, przy maksymalnych wartościach wszystkich parametrów. Z kolei z perspektywy wspólnej z RSS zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnej masy ciała pacjenta, maksymalnych kosztów podania w grupie Firazyru, maksymalnego zużycia produktu Firazyru w trakcie jednego napadu, minimalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariacie skrajnym, przy minimalnych wartościach wszystkich parametrów.

Analiza kosztów-użyteczności

Zakresy zmienności otrzymane w analizie kosztów-użyteczności zaprezentowano przy kluczowych wynikach modelu DES, w rozdziałach 4.5.1 *Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla ICUR* i w 1.5.4 *Obliczenia własne Agencji dla CUR*.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze brak badań RCT porównujących Firazyru z komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Wskaźniki CUR zaprezentowano poniżej, w części dotyczącej analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo analizy wnioskodawcy zaktualizowano z uwagi na zmianę ceny leku Ruconest od 1 marca 2015 r.

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 35. Wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej – analiza minimalizacji kosztów dla jednego ataku [PLN]

Parametr	FIR	BER	RUC	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ					
Koszty leków		10 423,87	6 470,27		
Koszty podania	240,00	312,22	312,22	-72,22	-72,22
Koszty łączne		10 736,09	8 199,72		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)					
Koszty leków		10 437,63	7 894,33		
Koszty podania	240,00	312,22	312,22	-72,22	-72,22
Koszty łączne		10 749,85	8 206,55		

Wyniki zaktualizowanej analizy minimalizacji kosztów, bez uwzględniania RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Tabela 36. Zaktualizowana analiza minimalizacji kosztów – maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania FIR jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatorów [PLN]

	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ		
bez RSS	8 167,50	6 188,51
z RSS	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
bez RSS	8 175,44	6 191,04
z RSS	[redacted]	[redacted]

W zaktualizowanej analizie minimalizacji kosztów, z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [redacted] z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 37. Wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności, zestawienie ICUR

Parametr	FIR vs. PLC	BER vs. PLC	RUC vs. PLC
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG; mediana)	0,0276	0,0274	0,0271
Perspektywa NFZ			
Różnica kosztów [PLN; mediana]	[redacted]	2 140	1 696
ICUR [PLN/QALYG; mediana] (95% CI)	61 753 bez RSS (16 788; 31 107 631) [redacted]	72 392 (17 115; 56 226 599)	55 153 (16 141; 36 972 502)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Różnica kosztów [PLN; mediana]	[redacted]	2 143	1 698
ICUR [PLN/QALYG; mediana] (95% CI)	61 777 bez RSS (16 794; 31 118 405) [redacted]	72 485 (17 136; 56 299 636)	55 199 (16 154; 37 004 909)

W zaktualizowanej analizie kosztów-użyteczności, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [redacted] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 55 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności, zestawienie CUR

	FIR	BER	RUC
CUR [PLN/QALY; mediana] (95% CI)	Perspektywa NFZ		
	2 175 bez RSS (44; 10 874) [redacted]	2 425 (54; 13 173)	1 895 (38; 9 563)
	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	2 176 bez RSS (44; 10 878) [redacted]	2 428 (54; 13 190)	1 896 (38; 9 571)

W zaktualizowanej analizie kosztów-użyteczności, CUR oszacowany dla FIR z perspektywy NFZ wynosi 2,18 tys. PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS. CUR dla BER wynosi 2,43 tys. PLN/QALY, a dla RUC 1,90 tys. PLN/QALY. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ.

Tabela 39. Zaktualizowana analiza kosztów-użyteczności – maksymalne ceny zbytu netto, przy których wskaźnik CUR dla FIR jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla komparatorów [PLN]

	FIR vs. BER	FIR vs. RUC
Perspektywa NFZ		
bez RSS	8 278,55	6 271,79
z RSS	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
bez RSS	8 286,64	6 274,40
z RSS	■	■

W zaktualizowanej analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i ■ PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 272 PLN bez RSS i ■ PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i ■ PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 274 PLN bez RSS i ■ PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ■ PLN.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich. W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przeprowadził porównania Firazyr (ikatybant) vs. Berinert (koncentrat inhibitora C1) i Firazyr vs. Ruconest (konestat alfa), a w ramach analizy kosztów-użyteczności Firazyr vs. placebo, Berinert vs. placebo i Ruconest vs. placebo. Analizy z perspektyw NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), horyzont obejmujący jeden atak w analizie minimalizacji kosztów i jeden rok w analizie kosztów-użyteczności. Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz koszty podania leków.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca zaprezentował zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak też analizę kosztów użyteczności, nie wskazując jednak jednoznacznie, którą z nich należy traktować jako analizę podstawową. W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca stwierdził, że analiza minimalizacji kosztów może być uznana za metodą podstawową ze względu na prostotę, ale wykorzystanie różnych technik analitycznych ma być uzasadnione brakiem możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego efektywności rozważanych technologii. Jednak w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na porównywalność interwencji i komparatorów, co stanowi warunek konieczny przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, a w analizie kosztów-użyteczności porównano aktywne leczenie wyłącznie z placebo.

Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, bez uwzględniania RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o ■ PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o ■ PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio ■ PLN i ■ PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o ■ PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o ■ PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio ■ PLN i ■ PLN.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy dla minimalizacji kosztów Firazyr vs. Berinert, niezależnie od perspektywy, zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnej masy ciała pacjenta, maksymalnego zużycia leku Firazyr w trakcie jednego napadu oraz w wariancie skrajnym, przy minimalnych wartościach wszystkich parametrów.

Natomiast dla minimalizacji kosztów Firazyr vs. Ruconest zmiana wyników następuje z perspektywy NFZ po przyjęciu maksymalnej masy ciała pacjentów (tylko w wariancie z RSS), minimalnego zużycia leku Firazyr w trakcie jednego napadu, maksymalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariancie skrajnym, przy maksymalnych wartościach wszystkich parametrów. Z perspektywy wspólnej bez RSS zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnego zużycia leku Firazyr w trakcie jednego napadu, maksymalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariancie skrajnym, przy maksymalnych wartościach wszystkich parametrów. Z kolei z perspektywy wspólnej z RSS zmiana wyników następuje po przyjęciu minimalnej masy ciała pacjenta, maksymalnych kosztów podania w grupie Firazyru, maksymalnego zużycia produktu Firazyr w trakcie jednego napadu, minimalnego odsetka napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest oraz w wariancie skrajnym, przy minimalnych wartościach wszystkich parametrów.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 762 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 764 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

Analiza kosztów-użyteczności

W analizie wnioskodawcy, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 60 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

Zakresy zmienności otrzymane w analizie kosztów-użyteczności zaprezentowano przy kluczowych wynikach modelu DES, w rozdziałach 4.5.1 *Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy* dla ICUR i w 1.5.4 *Obliczenia własne Agencji* dla CUR.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 852 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 854 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy dla porównania Firazyr vs. placebo i progę opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Firazyr wynosi z perspektywy NFZ 14 469 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena ta wynosi 14 466 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze brak badań RCT porównujących Firazyr z komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Dodatkowo analizy wnioskodawcy zaktualizowano z uwagi na zmianę ceny leku Ruconest od 1 marca 2015 r.

Wyniki zaktualizowanej analizy minimalizacji kosztów, bez uwzględnienia RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

W zaktualizowanej analizie kosztów-użyteczności, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 55 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

CUR oszacowany dla FIR z perspektywy NFZ wynosi 2,18 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. CUR dla BER wynosi 2,43 tys. PLN/QALY, a dla RUC 1,90 tys. PLN/QALY. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 272 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 274 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta podjęcia pozytywnej decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych produktu leczniczego Firazyr (substancja czynna ikatybant; opakowanie: jedna ampułko-strzykawka zawierająca 30 mg ikatybantu) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczyń nerwowych u chorych dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczyń nerwowych wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Ileokroć w tekście niniejszej analizy mowa jest o „napadach” lub „ostrych napadach”, należy przez to rozumieć „ostre, zagrażające życiu napady obrzęku naczyń nerwowych”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów

Według przeglądu literatury, w Polsce nie przeprowadzono badań epidemiologicznych, stąd częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczyń nerwowych nie jest znana [Obtułowicz 2007]. Szacunkowa liczba chorych w Polsce wynosi 500-700 osób [HAE]. Uważa się, że szacunki dotyczące diagnozy schorzenia są zaniżone ze względu na fakt, iż wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku HAE, nie przeszła dotychczas wystarczająco silnego napadu (pozwalałoby na diagnozę choroby) lub została wykonana błędna interpretacja objawów (co wiąże się z błędnym zdiagnozowaniem chorego).

W 2008 r. w Polskim Rejestrze Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczyń Nerwowych (dalej Rejestr), prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ, zarejestrowanych było 189 pacjentów z HAE. W Rejestrze w 2011 r. zarejestrowanych było 216 objawowych chorych z HAE (typ I: 204 pacjentów; typ II: 12 pacjentów), z czego 170 pacjentów stanowili dorośli (78,7% populacji chorych na HAE). Według danych z maja 2012 r. w Rejestrze zarejestrowanych było 232 chorych w wieku 4-85 lat, w tym 219 objawowych i 13 bezobjawowych. Dzieci i młodzież do 18 r.ż. z HAE stanowiła grupa ok. 50 chorych. W 2014 roku zarejestrowanych było 302 chorych, w tym 44 osoby do 18. rż (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym). Liczba dorosłych pacjentów z HAE w Polsce w 2014 r. wyniosła 258.

Z uwagi na brak pełnych danych odnośnie liczby pacjentów z HAE w Polsce (do rejestru nie wpływają dane z całej Polski), w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktów aktualnie stosowanych w terapii osób z analizowanej populacji, tj. Ruconest oraz Berinert.

Liczba ostrych zagrażających życiu napadów w populacji docelowej

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ [DGL] określono liczbę zrefundowanych opakowań produktu Ruconest od maja 2013 r. do czerwca 2014 r. oraz produktu Berinert od stycznia do czerwca 2014 r. Następnie, uwzględniając średnie zużycie zasobów w trakcie jednego ostrego, zagrażającego życiu napadu obliczone w ramach analizy ekonomicznej dla wariantu uwzględniającego skuteczność kliniczną leków (koszty drugich podań) bez adjustacji względem placebo [AE Firazyr], które wyniosło: 4,30 fiol. w przypadku produktu Berinert oraz 2,13 fiol. dla produktu Ruconest, obliczono liczbę ostrych napadów leczonych z wykorzystaniem powyższych technologii. Wykorzystano również informację uzyskaną od eksperta klinicznego, że 70% podań produktu Berinert dotyczy wnioskowanego wskazania, pozostałe 30% dotyczy profilaktyki przedzabiegowej.

Tabela 40. Oszacowanie liczby ostrych, zagrażających życiu napadów leczonych z wykorzystaniem uwzględnionych technologii.

Miesiąc***	Ruconest		Berinert		Łączna liczba napadów
	Sprzedaż opakowań	Liczba napadów*	Sprzedaż opakowań	Liczba napadów**	
Maj 2013 r.	40	18,76	-	-	18,76
Czerwiec 2013 r.	30	14,07	-	-	14,07
Lipiec 2013 r.	34	15,95	-	-	15,95
Sierpień 2013 r.	14	6,57	-	-	6,57
Wrzesień 2013 r.	40	18,76	-	-	18,76
Październik 2013 r.	106	49,72	-	-	49,72

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego

Listopad 2013 r.	117	54,88	-	-	54,88
Grudzień 2013 r.	79	37,05	-	-	37,05
Styczeń 2014 r.	62	29,08	16	2,61	31,69
Luty 2014 r.	36	16,89	0	0,00	16,89
Marzec 2014 r.	42	19,70	55	8,96	28,66
Kwiecień 2014 r.	31	14,54	85	13,84	28,38
Maj 2014 r.	45	21,11	93	15,14	36,25
Czerwiec 2014 r.	29	13,60	68	11,07	24,68
Roczna liczba napadów (suma wartości miesięcznych; lipiec 2013 r.-czerwiec 2014 r.)					349,46

* obliczono przy założeniu zużycia produktu Ruconest w trakcie leczenia jednego ostrego napadu równego 2,13 fioł.; ** obliczono przy założeniu zużycia produktu Berinert w trakcie leczenia jednego ostrego napadu równego 4,30 fioł. oraz informacji, że 70% podań leku dotyczy wnioskowanego wskazania; *** pominięto dane z kwietnia 2013 r., ponieważ w analizie harmonicznej wymagana jest parzysta liczba punktów.

Wnioskodawca podjął próbę dopasowania modelu regresji do miesięcznych danych przedstawionych w powyższej tabeli. Uwzględniono miesięczne oraz 3-miesięczne dane z ostatnich 12 miesięcy (od lipca 2013 r.). Zarówno w jednym jak i drugim przypadku współczynnik p był nieistotny statystycznie (odpowiednio 0,5637 oraz 0,7510), a prognozowane dane cechowało bardzo małe dopasowanie do danych rzeczywistych (odpowiednio 3,4% oraz 6,2%). Uznano, że tak oszacowane prognozy są niewiarygodne, nie odzwierciedlają rzeczywistej sytuacji i w związku z powyższym nie zostały uwzględnione w analizie.

Z uwagi na brak możliwości dopasowania modelu regresji do danych empirycznych, przeprowadzono analizę harmoniczną. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono trendu ponieważ był nieistotny statystycznie ($p=0,2364$).

Tak oszacowaną liczbę ostrych napadów przyjęto w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego; brak wzrostu liczby ostrych napadów (wartość w roku 2. i 3. jak w roku 1.) założono w ramach scenariusza minimalnego, natomiast wartości oszacowane z nieistotnym statystycznie trendem uwzględniono w ramach scenariusza maksymalnego.

Tabela 41. Liczba ostrych, zagrażających życiu napadów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy.

Wariant analizy (liczba ostrych napadów HAE)	Rok 0 (2014 r.)	Rok 1 (2015 r.)	Rok 2 (2016 r.)
Wariant najbardziej prawdopodobny	290	314	360
Wariant minimalny*	290	290	290
Wariant maksymalny**	384	563	765

* brak wzrostu liczby ostrych napadów w roku 2. i 3.; ** z uwzględnieniem nieistotnego statystycznie trendu.

Do walidacji przeprowadzonej ekstrapolacji z wykorzystaniem analizy harmonicznej wykorzystano dane refundacyjne z lipca 2014 r. [DGL]. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ określono, że w lipcu 2014 r. sprzedano 22 opakowania Ruconestu oraz 53 opakowania Berinertu (37 opakowań w analizowanym wskazaniu). Obliczona na tej podstawie liczba ostrych napadów w lipcu 2014 r. wyniosła 18,95 (10,32 leczonych Ruconestem oraz 8,63 leczonych Berinertem). Liczba ostrych napadów w lipcu 2014 r. określona na podstawie analizy harmonicznej wyniosła 18,76. Błąd prognozy równy 0,19 napadu (1,0%) świadczy o wysokiej zgodności danych prognozowanych z danymi obserwowanymi - model został prawidłowo dopasowany do danych rzeczywistych i jest dobrym odzwierciedleniem tych danych.

Przeprowadzono również obliczenia bazując na liczbie dorosłych pacjentów z HAE oraz danych epidemiologicznych uzyskanych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Zgodnie z opinią eksperta odsetek pacjentów z wysokim, umiarkowanym i niskim ryzykiem wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczyń naczynioruchowego wynosi odpowiednio: 40,7%, 49,7% i 5% (4,6% to pacjenci bezobjawowi). Średnia liczba ostrych napadów, w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia ostrego napadu HAE wynosi: 13 (zakres: 12-14) w przypadku wysokiego ryzyka, 8,5 (zakres: 6-11) w przypadku umiarkowanego ryzyka oraz 3 (zakres: 1-5) w przypadku niskiego ryzyka. Uwzględniając powyższe wartości oraz liczbę dorosłych pacjentów z HAE (258 w 2014 r.) obliczono roczną liczbę ostrych napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego, która wyniosła 2 494. Ekspert kliniczny wskazał ponadto, że odsetek ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego wynosi 5% (zakres: 4-6%). Uwzględniając powyższe wartości obliczono, że roczna liczba ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego w populacji dorosłych chorych wynosi 125. Powyższa wartość jest około 2,3-2,9 razy mniejsza od wartości oszacowanej na podstawie danych refundacyjnych NFZ.

Zgodnie z opinią eksperta wnioskodawcy każdy pacjent z HAE kupuje lek i przechowuje go na wypadek wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczyń naczynioruchowego. Najczęściej leki kupowane są nie tylko na wypadek wystąpienia najbliższego napadu, ale również na zapas (np. 2-3 opakowania do leczenia

najbliższego napadu i 2-3 opakowania w zapasie). Możliwe jest również, że pacjent zaopatruje się w więcej niż jeden zestaw leku i przechowuje go w różnych miejscach częstego pobytu. Powyższe argumenty tłumaczą różnicę pomiędzy liczbą ostrych zagrażających życiu napadów oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych, a liczbą ostrych zagrażających życiu napadów oszacowaną na podstawie danych refundacyjnych. W celu określenia rzeczywistych wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w obliczeniach uwzględniono wartości uzyskane na podstawie rzeczywistych danych refundacyjnych.

Liczebność populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacją od Wnioskodawcy produkt Firazyr nie jest obecnie stosowany w Polsce (brak sprzedaży w okresie od ponad roku). Założono, że aktualna sytuacja zostanie utrzymana w przypadku braku refundacji wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Tabela 42. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w kolejnych latach analizy; scenariusz istniejący.

Wariant analizy	Rok 0 (2014 r. - stan aktualny)	Rok 1 (2015 r. - sc. istniejący)	Rok 2 (2016 r. - sc. istniejący)
Wariant najbardziej prawdopodobny	0	0	0
Wariant minimalny	0	0	0
Wariant maksymalny	0	0	0

Liczba ostrych napadów leczonych poszczególnymi produktami – scenariusz istniejący i nowy

Uwzględniając określony powyżej udział poszczególnych technologii w liczbie leczonych ostrych napadów oraz liczbę ostrych napadów w populacji docelowej obliczono liczbę ostrych napadów leczonych uwzględnionymi technologiami w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

Tabela 43. Liczba ostrych, zagrażających życiu napadów leczonych poszczególnymi technologiami – scenariusz istniejący.

Scenariusz istniejący	Ruconest	Berinert	Firazyr	Łącznie
Wariant optymalny (najbardziej prawdopodobny)				
Rok 2014	159	131	0	290
Rok 2015	172	142	0	314
Rok 2016	197	163	0	360
Wariant minimalny				
Rok 2014	159	131	0	290
Rok 2015	159	131	0	290
Rok 2016	159	131	0	290
Wariant maksymalny				
Rok 2014	210	174	0	384
Rok 2015	308	255	0	563
Rok 2016	419	346	0	765

Tabela 44. Liczba ostrych, zagrażających życiu napadów leczonych poszczególnymi technologiami – scenariusz nowy.

Scenariusz nowy	Ruconest	Berinert	Firazyr	Łącznie
Wariant optymalny (najbardziej prawdopodobny)				
Rok 2014	159	131	0	290
Rok 2015	103	85	125	314
Rok 2016	50	41	269	360
Wariant minimalny				
Rok 2014	159	131	0	290
Rok 2015	95	79	116	290
Rok 2016	40	33	217	290
Wariant maksymalny				
Rok 2014	210	174	0	384
Rok 2015	185	153	225	563
Rok 2016	106	88	571	765

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, w związku ze współpłaceniem pacjenta za produkty lecznicze współfinansowane w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych przeprowadzono osobne obliczenia z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy na poziomie 3 lat, obejmujący lata 2014-2016, z okresem współfinansowania ocenianej interwencji równym 2 lata (założono podjęcie decyzji dotyczącej rozważanego problemu decyzyjnego na początku 2015 r.).

Kluczowe założenia

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o współfinansowanie ocenianej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wg wnioskodawcy, za utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają 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
- antagonistą receptora 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.

W ramach analizy porównano dwa scenariusze sytuacyjne skonstruowane w oparciu o najbardziej prawdopodobne zbiory zdarzeń wynikające z rozważanych zmian w statusie refundacyjnym uwzględnionych technologii lekowych.

Porównywane scenariusze opierały się na następujących założeniach:

- **scenariusz istniejący:** przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej: stosowanie produktów leczniczych Berinert oraz Ruconest współfinansowanych ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych odpowiednio w grupie limitowej: 241.1 (Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy) oraz 241.0 (Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa); założono brak stosowania produktu Firazyr w Polsce; scenariusz uwzględnia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1) [ChPL Firazyr], z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Firazyr,
- **scenariusz nowy:** najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe (z przyjętej perspektywy) wprowadzenia współfinansowania (przez płatnika publicznego) produktu leczniczego Firazyr w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu; uwzględnia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją Firazyr.

Ze względu na brak możliwości jednoznacznego porównania skuteczności klinicznej leków stosowanych w analizowanym wskazaniu [AK Firazyry, AE Firazyry] w ramach analizy wpływu na budżet obliczenia przeprowadzono w wariantach różniących się skutecznością produktów leczniczych.

Analizowano wariant:

- podstawowy, w którym uwzględniono konieczność podawania następnych dawek w sytuacji braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie po podaniu pierwszych dawek; wariant uwzględnia skuteczność bez adjustacji względem efektu placebo (wyniki naiwnego porównania pośredniego efektywności klinicznej);
- wariant dodatkowy „jedynie pierwsze podanie”, w którym zachodzi brak konieczności podawania następnych dawek w sytuacji braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie po podaniu pierwszych dawek (hipotetyczny wariant zakładający 100% odpowiedź u wszystkich pacjentów po 1. dawce leków).

Wybór kategorii kosztów ujętych w analizie został przeprowadzony w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego oraz informacje podane w publikacjach dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego i zidentyfikowanych w ramach przeglądu literatury [Obtułowicz 2010a, Obtułowicz 2010b, Muszyńska 2008].

W przypadku obu scenariuszy, świadczenia ambulatoryjne oraz szpitalne towarzyszące podaniu produktów leczniczych finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne oraz Katalog grup)

Jednokierunkową oraz wielokierunkową (analiza wariantów skrajnych) analizę wrażliwości przeprowadzono dla wariantu podstawowego. W ramach analizy wrażliwości modyfikowano założenia (określając górne oraz dolne granice niepewności wartości) dotyczące skuteczności klinicznej rozważanych produktów leczniczych.

Tabela 45. Wartości przyjęte w ramach analizy wpływu na budżet oraz w ramach analizy wrażliwości.

Parametr analizy	Wartość przyjęta w wariantach: podstawowym, dodatkowym [źródło]	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości – wartość minimalna [źródło]	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości – wartość maksymalna [źródło]
Liczba ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczyń neruchowego	rok 0: 290, rok 1: 314, rok 2: 360 [na podstawie danych refundacyjnych NFZ]	Wartości minimalne: rok 0: 290, rok 1: 290, rok 2: 290 [na podstawie danych refundacyjnych NFZ]	rok 0: 384, rok 1: 563, rok 2: 765 [na podstawie danych refundacyjnych NFZ]
Udziały rozważanych technologii lekowych w leczeniu napadów	sc. istniejący: Tabela 47 sc. nowy: Tabela 48	Wartości skrajne: 7	

Określenie udziałów rynkowych

Udziały poszczególnych technologii lekowych w ramach scenariusza istniejącego (aktualnej praktyki) przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ [DGL]. Zgodnie z powyższymi danymi, w marcu, kwietniu, maju, czerwcu oraz lipcu 2014 r. zrefundowano odpowiednio 55, 85, 93, 68 oraz 53 opakowania produktu Berinert oraz 42, 31, 45, 29 oraz 22 opakowania produktu Ruconest. Od eksperta klinicznego () uzyskano informacje, że 70% podań produktu Berinert dotyczy wnioskowanego wskazania, pozostałe 30% dotyczy profilaktyki przedzabiegowej, w związku z powyższym w uwzględnionych miesiącach 2014 roku, we wnioskowanym wskazaniu zrefundowano odpowiednio 39, 60, 65, 48 oraz 37 opakowań produktu Berinert (produkt Ruconest zarejestrowany jest wyłącznie w leczeniu ostrych napadów, nie jest zarejestrowany w profilaktyce, dlatego przyjęto, że 100% pacjentów przyjmuje go we wnioskowanym wskazaniu). Wartość sprzedaży przekonwertowano następnie na liczbę ostrych napadów leczonych każdym z leków. W tym celu wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające skuteczność poszczególnych leków, bez adjustacji względem placebo w postaci zużycia technologii lekowych w trakcie leczenia jednego ostrego napadu, które wyniosło: 4,30 fiol. w przypadku produktu Berinert oraz 2,13 fiol. dla produktu Ruconest. Na podstawie powyższych danych oszacowano wykorzystanie uwzględnionych produktów w ostrych napadach oraz obliczono udział poszczególnych technologii w liczbie ostrych napadów (por. tabela poniżej).

Tabela 46. Wykorzystanie poszczególnych leków w ostrych, zagrażających życiu napadach obrzęku naczyń neruchowego.

Okres	Wykorzystanie leku – liczba ostrych napadów		Udział w liczbie ostrych napadów	
	Berinert	Ruconest	Berinert	Ruconest
Marzec 2014	8,96	19,70	31,26%	68,74%
Kwiecień 2014	13,84	14,54	48,77%	51,23%
Maj 2014	15,14	21,11	41,78%	58,22%

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego

Czerwiec 2014	11,07	13,60	44,88%	55,12%
Lipiec 2014	8,63	10,32	45,55%	54,45%
Średnia – 3 miesiące (kwiecień-lipiec 2014 r.) [^]			45,24%	54,76%
Wartość skrajna (kwiecień-lipiec 2014 r.) - wariant 1. ^{^^}			41,78%	58,22%
Wartość skrajna (kwiecień-lipiec 2014 r.) - wariant 2. ^{^^}			48,77%	51,23%

[^] produkt Berinert jest współfinansowany ze środków publicznych od marca 2014 r., w związku z powyższym uznano, że udział oszacowany na podstawie danych uwzględniających marzec może nie odzwierciedlać rzeczywistego, docelowego udziału; w związku z powyższym w analizie uwzględniono średni udział obliczony na podstawie danych z okresu kwiecień-lipiec 2014 r.; ^{^^} z uwagi na niepewność danych dotyczących udziałów produktów Ruconest i Berinert (wartość określona na podstawie danych z 4 miesięcy) w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości skrajne obserwowane w uwzględnionym okresie (kwiecień-lipiec 2014 r.).

Średni udział poszczególnych technologii w liczbie ostrych napadów, obliczony na podstawie danych z 4 miesięcy, wyniósł 45,24% w przypadku produktu Berinert oraz 54,76% w przypadku produktu Ruconest. Założono, że udziały te w scenariuszu istniejącym będą stałe w horyzoncie analizy, ponieważ nie zidentyfikowano przesłanek wskazujących na znaczący wzrost lub spadek udziału któregośkolwiek z preparatów w uwzględnionym okresie. Udział produktu Firazyr w scenariuszu istniejącym wyniósł 0% (zgodnie z informacją od Wnioskodawcy o braku sprzedaży produktu w ciągu ostatniego roku).

Poniższa tabela przedstawia przyjęte udziały w ramach scenariusza istniejącego.

Tabela 47. Udziały poszczególnych technologii lekowych w aktualnej praktyce leczenia ostrych, zagrażających życiu epizodów obrzęku naczyńioruchowego w scenariuszu istniejącym.

Technologia lekowa	Rok 0 (2014 r. - stan aktualny)	Rok 1 (2015 r. - sc. istniejący)	Rok 2 (2016 r. - sc. istniejący)
Firazyr	0,00%	0,00%	0,00%
Berinert	45,24%	45,24%	45,24%
Ruconest	54,76%	54,76%	54,76%

W ramach scenariusza nowego objęty współfinansowaniem ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych będzie dodatkowo produkt leczniczy Firazyr. Na podstawie informacji od Wnioskodawcy ustalono, że planowana sprzedaż refundowanego produktu Firazyr wyniesie 140 oraz 300 opakowań odpowiednio w 1. oraz 2. roku od podjęcia decyzji o refundacji, co przekłada się na liczbę ostrych napadów leczonych z wykorzystaniem produktu Firazyr równą odpowiednio 125 i 269 (uwzględniono średnie zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego ostrego napadu obliczone w ramach analizy ekonomicznej przy założeniu różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy uwzględnionymi technologiami, bez adjustacji względem placebo, które wyniosło 1,12 ampułki). Obliczony na tej podstawie udział produktu Firazyr w liczbie ostrych napadów wyniósł odpowiednio 39,97% oraz 74,70% (wariant optymalny). Założono, że produkt leczniczy Firazyr będzie przejmował udziały w rynku produktu Berinert oraz Ruconest proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.

Poniższa tabela przedstawia przyjęte udziały w ramach scenariusza nowego.

Tabela 48. Udziały poszczególnych technologii lekowych w proponowanej praktyce leczenia ostrych, zagrażających życiu epizodów obrzęku naczyńioruchowego w scenariuszu nowym (wariant optymalny).

Technologia lekowa	Rok 0 (2014 r. - stan aktualny)	Rok 1 (2015 r. - sc. nowy)	Rok 2 (2016 r. - sc. nowy)
Firazyr	0,00%	39,97%	74,70%
Berinert	45,24%	27,16%	11,45%
Ruconest	54,76%	32,87%	13,85%

Koszty

Uwzględnione kategorie kosztów:

- koszt produktu leczniczego Berinert: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.1, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Ruconest: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.0, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Firazyr współfinansowanego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (osobna grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa pacjenta); obecnie produkt leczniczy nie jest stosowany przez pacjentów w Polsce;
- koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych lub preparatów: obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika

publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [DSOZ 2013]; Katalog grup [DSOZ 2014]).

Ceny produktów leczniczych

Tabela 49. Ceny uwzględnionych w analizie produktów leczniczych.

Produkt leczniczy	Cena	Koszt dla płatnika publicznego oraz pacjenta
Berinert (1 fiol. a 500 j.)	Cena zbytu netto: 2 090,00 zł Cena detaliczna (limit finansowania): 2 428,19 zł	Koszt dla płatnika publicznego: 2 424,99 zł Koszt dla pacjenta: 3,20 zł
Ruconest (1 fiol. a 2100 j.)	Cena zbytu netto: 3 500 zł Cena detaliczna (limit finansowania): 4 047,11 zł	Koszt dla płatnika publicznego: 4 043,91 zł Koszt dla pacjenta: 3,20 zł

Zużycie produktów leczniczych Firazyr, Berinert i Ruconest

Zużycie, w realnej praktyce klinicznej leczenia ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego, produktów leczniczych Firazyr, Berinert oraz Ruconest wyznaczono w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych, opublikowane wyniki badań klinicznych oraz wyniki badania kwestionariuszowego.

Poniższa tabela przedstawia obliczone średnie zużycie produktów leczniczych Firazyr, Berinert i Ruconest w praktyce klinicznej leczenia ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego.

Tabela 50. Zużycie, w praktyce klinicznej leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego, produktów leczniczych Firazyr, Berinert i Ruconest.

	Firazyr	Berinert	Ruconest
Opakowanie*	1 amp.-strz. a 30 mg	1 fiol. a 500 j.	1 fiol. a 2100 j.
Dawkowanie**	W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie preparatu Firazyr	20 j. / kg m.c.	- Dorośli o masie ciała do 84 kg - Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg m.c. - Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej - Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 j./kg m.c. do 4200 j.)
Średnia masa ciała pacjenta	Wartość średnia: 78,10 kg minimum: 44,00 kg, maksimum: 136,80 kg [Cicardi 2010, Kunschak 1998, Craig 2009]		
Zużycie w trakcie jednego podania	1 amp.-strz.	3,62 fiol. (rozdział 10.7.1. w AE Firazyr)	1,95 fiol.***

* badanie kwestionariuszowe; ** Charakterystyki Produktów Leczniczych Ruconest, Berinert, Firazyr; analiza problemu decyzyjnego [APD Firazyr]; *** zgodnie z ChPL Ruconest dorośli o masie ciała do 84 kg otrzymują lek w dawce 50 j./kg, natomiast w przypadku wagi równej 84 kg lub większej wskazana jest dawka 4200 j.; zgodnie z powyższym schematem dawkowania graniczną wagą przy której podawana jest jedna ampulka (2100 j.) to 42 kg (=2100 j./50 j.), powyżej tej wagi powinny być podawane 2 ampulki; na podstawie średniej masy ciała z badań Cicardi 2010, Kunschak 1998, Craig 2009 oraz odchylenia standardowego dla masy ciała (21,39) obliczono odsetek pacjentów o wadze od 0 do 42 kg oraz powyżej 42 kg, który wyniósł odpowiednio 4,6% oraz 95,4%; na tej podstawie obliczono średnią ważoną liczbę zużytych ampulek produktu Ruconest.

Należy zaznaczyć, że pacjent kupując lek współfinansowany w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych otrzyma wielokrotność 1 fioleki. Niewykorzystana część leku będzie wyrzucana (nie ma możliwości ponownego użycia niewykorzystanej części leku), jednak płatnik publiczny oraz pacjent poniosą koszt pełnych fiolek. Pomimo to, w analizie uwzględniono niepełne fioleki, ponieważ obserwacja dotyczy całej populacji a nie pojedynczego pacjenta i zużycie leków jest wartością średnią dla wszystkich pacjentów.

Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych

Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej określono w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego. Zgodnie z opinią eksperta, podawanie produktu Berinert oraz Ruconest w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej, hospitalizacji lub pacjent przyjmuje lek samodzielnie w domu (pojedyncze przypadki). W przypadku przyjmowania leku w domu u pacjenta rozliczana jest jedna wizyta ambulatoryjna w celu otrzymania recepty

na lek. Szczegółowe kalkulacje kosztu świadczeń przedstawiono w rozdziale 3.9.3. analizy ekonomicznej Wnioskodawcy. Koszt podania produktu Ruconest oraz Berinert oszacowano na poziomie równym 312,22 zł, natomiast w przypadku produktu Firazyry koszt ten wynosi 240,00 zł.

Zużycie zasobów

Według prognoz udziałów w rynku w ramach scenariusza nowego liczba zużytych fiolek produktu leczniczego Firazyry w kolejnych latach horyzontu wyniesie 140 (130-251) w 2015 roku i 300 (242-638) w 2016 roku. Wprowadzenie współfinansowania ikatybantu (Firazyry) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych spowoduje spadek liczby rozliczanych świadczeń W12 (Wizyta ambulatoryjna, Świadczenie specjalistyczne 2-go typu), S52 (Hospitalizacja, Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS) i S33 (Hospitalizacja, Choroby alergiczne > 17 r.ż.) przy jednoczesnym wzroście liczby rozliczanych świadczeń W11 (Wizyta ambulatoryjna lub samodzielne podanie w domu, Świadczenie specjalistyczne 1-go typu). Szczegółowe wartości podane są w Tab. 23 analizie BIA wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono w ramach modelowania opisanego w analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- Z uwagi na brak pełnych danych dotyczących liczby chorych z HAE w całej Polsce, obliczenia przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet bazują na danych dotyczących liczby ostrych napadów obliczonej na podstawie danych refundacyjnych NFZ.
- Przyszły udział refundowanego produktu Firazyry obliczono na podstawie danych dostarczonych przez Zleceniodawcę, dotyczących planowanej sprzedaży po objęciu produktu refundacją.
- Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich. Nie odnaleziono analizy wpływu na budżet dla stosowania produktu Firazyry

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	W trakcie prac nad niniejszą AWA, opublikowano nowy wykaz leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r.), dlatego Agencja wykonała obliczenia własne uwzględniające nową cenę dla preparatu Ruconest.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie wrażliwości należałoby rozważyć uwzględnienie zmian udziałów w rynku dla preparatów Ruconest i Berinert. Wnioskodawca określił udziały Berinertu i Ruconestu w scenariuszu nowym w roku 2014 na odpowiednio 45,24% i 54,76%, a w roku 2015 27,16% i 32,87%. Dla porównania, jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, określił odsetek pacjentów stosujących Berinert i Ruconest na odpowiednio 40% i 25%, co świadczy, iż parametr ten jest obciążony niepewnością i jego zmiany należałoby przetestować w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Zidentyfikowano błędy w makrze „CommandButton4_Click”, arkusz „Wyniki BIA”. Lista błędów w kodzie zamieszczona jest w Rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. W obliczeniach własnych Agencji znalazły się wyniki oparte na już skorygowanym makrze.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej przedstawiona jako liczba ostrych napadów zagrażających życiu w populacji docelowej, oszacowania dla wariantu najbardziej prawdopodobnego

Populacja	Liczba ostrych napadów zagrażających życiu
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	258
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 290, Rok 2: 314, Rok 3: 360
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0, Rok 2: 0, Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 0, Rok 2: 125, Rok 3: 269

ANALIZA PODSTAWOWA

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Wariant podstawowy

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego; dla optymalnego, minimalnego i maksymalnego wariantu populacji) z perspektywy płatnika publicznego. Wariant podstawowy uwzględnia skuteczność bez adjustacji względem efektu placebo (wyniki tzw. naiwnego porównania pośredniego). Ponadto przedstawiono także wyniki analizy wpływu na budżet według ogólnych kategorii kosztów, tj. kosztów produktów leczniczych, kosztów podania produktów leczniczych oraz według kosztów produktów leczniczych i preparatów.

Tabela 53. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.									
	1.									
	2.									
Wydatki z	0.									

budżetu na refundację	1.									
	2.									
Wydatki na refundację Firazyru	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									

Tabela 54. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantach podstawowym i perspektywicznym płatnika publicznego – bez RSS.

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.	3 019 223	3 019 223	0	3 019 223	3 019 223	0	3 990 791	3 990 791	0
	1.	3 263 077	3 190 193	-72 884	3 019 223	2 951 777	-67 446	5 853 924	5 723 154	-130 77
	2.	3 741 032	3 584 836	-156 196	3 019 223	2 893 160	-126 063	7 951 158	7 619 170	-331 988
Wydatki z budżetu na refundację	0.	2 740 137	2 740 137	0	2 740 137	2 740 137	0 zł	3 621 896	3 621 896	0
	1.	2 961 450	2 917 972	-43 478	2 740 137	2 699 898	-40 238	5 312 808	5 234 791	-78 018
	2.	3 395 224	3 302 040	-93 184	2 740 137	2 664 928	-75 209	7 216 18	7 018 118	-198 064
Wydatki na refundację Firazyru	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									

Tabela 55. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne według ogólnych kategorii kosztów w wariantach podstawowym i perspektywicznym płatnika publicznego.

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Koszt leków: Firazyru, Berinert, Ruconest – z RSS	0.									
	1.									
	2.									
Koszt leków: Firazyru, Berinert, Ruconest – bez RSS	0.	2 740 137	2 740 137	0	2 740 137	2 740 137	0	3 621 896	3 621 896	0
	1.	2 961 450	2 917 972	-43 478	2 740 137	2 699 898	-40 238	5 312 808	5 234 791	-78 018
	2.	3 395 224	3 302 040	-93 184	2 740 137	2 664 928	-75 209	7 216 182	7 018 118	-198 064
Koszt świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych	0.	279 086	279 086	0	279 086	279 086	0	368 894	368 894	0
	1.	301 627	272 222	-29 406	279 086	251 878	-27 208	541 116	488 363	-52 753
	2.	345 808	282 796	-63 012	279 086	228 232	-50 854	734 977	601 052	-133 925

Tabela 56. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne według kosztów produktów leczniczych i preparatów w wariantach podstawowym i perspektywicznym płatnika publicznego.

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Firazyru - z RSS	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									
Firazyru - bez RSS	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									
Berinert	0.	1 369 257	1 369 257	0	1 369 257	1 369 257	0	1 809 875	1 809 875	0
	1.	1 479 848	888 453	-591 395	1 369 257	822 005	-547 252	2 654 831	1 593 772	-1 061 058
	2.	1 696 607	429 237	-1 267 369	1 369 257	346 396	-1 022 861	3 605 953	912 238	-2 693 716

	0.	1 370 880	1 370 880	0	1 370 880	1 370 880	0	1 812 021	1 812 021	0
Ruconest	1.	1 481 602	889 401	-592 201	1 370 880	822 979	-547 901	2 657 978	1 595 662	-1 062 316
	2.	1 698 618	429 695	-1 268 923	1 370 880	346 807	-1 024 073	3 610 228	913 319	-2 696 909

Analiza wpływu na budżet w wariantach podstawowym (wariant min. – wariant maks.) wykazała, że realizacja nowego scenariusza generuje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynoszące:

- 72 884 zł (67 446 - 130 771) w 1. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS,
- 156 196 zł (126 063 - 331 988) w 2. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w 2. roku w przypadku uwzględnienia RSS.

Oszczędności związane z realizacją scenariusza nowego w miejsce istniejącego wynikają przede wszystkim z mniejszych nakładów na produkty lecznicze stosowane w analizowanym wskazaniu, jak również z mniejszych nakładów na świadczenia ambulatoryjne i szpitalne.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację Firazyru w wariantach podstawowych (wariant min. – wariant maks.) wyniosły:

- 0 zł w 1. roku w scenariuszu istniejącym i [redacted] w scenariuszu nowym w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS,
- 0 zł w 2. roku w scenariuszu istniejącym i [redacted] w scenariuszu nowym w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS.

Oszczędności z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację, w przypadku realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosły w wariantach podstawowych (wariant min. – wariant maks.):

- 43 478 zł (40 238 - 78 018) w 1. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS,
- 93 184 zł (75 209 - 198 064) w 2. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS.

Wariant dodatkowy

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet wariantu dodatkowego (dla optymalnego, minimalnego i maksymalnego wariantu populacji) z perspektywy płatnika publicznego. Wariant dodatkowy nie uwzględnia konieczności podawania następnych dawek w sytuacji braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie po podaniu pierwszych dawek (wariant „jedynie pierwsze podanie”).

Tabela 57. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantach dodatkowych z perspektywy płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS [wg Tab. 19 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki z budżetu na refundację	0.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację Firazyru	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 58. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantcie dodatkowym z perspektywy płatnika publicznego – bez RSS [wg Tab. 20 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.	2 690 198	2 690 198	0	2 690 198	2 690 198	0	3 555 887	3 555 887	0
	1.	2 907 477	2 857 979	-49 498	2 690 198	2 644 394	-45 804	5 215 982	5 127 174	-88 808
	2.	3 333 346	3 227 270	-106 076	2 690 198	2 604 586	-85 611	7 084 666	6 859 208	-225 458
Wydatki z budżetu na refundację	0.	2 411 111	2 411 111	0	2 411 111	2 411 111	0	3 186 992	3 186 992	0
	1.	2 605 850	2 585 757	-20 093	2 411 111	2 392 515	-18 596	4 674 866	4 638 811	-36 055
	2.	2 987 539	2 944 474	-43 064	2 411 111	2 376 354	-34 757	6 349 690	6 258 156	-91 534
Wydatki na refundację Firazyru	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona w wariantcie dodatkowym („jedynie pierwsze podanie”) wykazała, że realizacja nowego scenariusza generuje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynoszące:

- 49 498 zł (45 804 – 88 808) w 1. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS,
- 106 076 zł (85 611 – 225 458) w 2. roku w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS

Koszty produktu leczniczego Firazyru, niefinansowanego w ramach scenariusza istniejącego ze środków publicznych (koszt refundacji w scenariuszu istniejącym równy 0 zł), w scenariuszu nowym oszacowano w kolejnych latach horyzontu na poziomie [redacted] i [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS oraz [redacted] i [redacted] w przypadku braku uwzględnienia RSS.

PERSPEKTYWA PACJENTA

Wariant podstawowy

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego; dla optymalnego, minimalnego i maksymalnego wariantu populacji) z perspektywy pacjenta. Wariant podstawowy uwzględnia skuteczność bez adjustacji względem efektu placebo (wyniki tzw. naiwnego porównania pośredniego). Przedstawiono także wyniki analizy wpływu na budżet według kategorii kosztów różniących z perspektywy pacjenta. Wyniki z perspektywy pacjenta w przypadku uwzględnienia lub braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka są takie same.

Tabela 59. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantcie podstawowym z perspektywy pacjenta [wg Tab. 21 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.	2 892	2 892	0	2 892	2 892	0	3 822	3 822	0
	1.	3 125	2 324	-801	2 892	2 150	-741	5 607	4 170	-1 437
	2.	3 583	1 866	-1 717	2 892	1 506	-1 385	7 615	3 967	-3 648
Wydatki z budżetu przeznaczonych na refundację	0.	2 892	2 892	0	2 892	2 892	0	3 822	3 822	0
	1.	3 125	2 324	-801	2 892	2 150	-741	5 607	4 170	-1 437
	2.	3 583	1 866	-1 717	2 892	1 506	-1 385	7 615	3 967	-3 648
Wydatki przeznaczone na refundację Firazyru	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									

Analiza wpływu na budżet (wariant podstawowy) wykazała, że realizacja nowego scenariusza generuje oszczędności z perspektywy pacjenta wynoszące: 801 zł (741 - 1 437 zł) w 1. roku oraz 1 717 zł (1 385 - 3

648 zł) w 2. roku. Oszczędności wynikają z mniejszych nakładów na produkty lecznicze stosowane w analizowanym wskazaniu.

Wariant dodatkowy

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet wariantu dodatkowego (dla optymalnego, minimalnego i maksymalnego wariantu populacji) z perspektywy pacjenta. Wariant dodatkowy nie uwzględnia konieczności podawania następnych dawek w sytuacji braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie po podaniu pierwszych dawek.

Tabela 60. Koszty całkowite oraz zmiany inkrementalne z tytułu realizacji porównywanych scenariuszy w wariantcie dodatkowym z perspektywy pacjenta [wg Tab. 22 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria	Rok	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.	Sc. istniejący	Sc. nowy	Zmiana inkrem.
-	-	Optymalny wariant populacji			Minimalny wariant populacji			Maksymalny wariant populacji		
Całkowite wydatki	0.	2 518	2 518	0	2 518	2 518	0	3 328	3 328	0
	1.	2 721	2 035	-686	2 518	1 883	-635	4 882	3 651	-1 231
	2.	3 120	1 649	-1 470	2 518	1 331	-1 187	6 631	3 505	-3 125
Wydatki z budżetu przeznaczony o na refundację	0.	2 518	2 518	0	2 518	2 518	0	3 328	3 328	0
	1.	2 721	2 035	-686	2 518	1 883	-635	4 882	3 651	-1 231
	2.	3 120	1 649	-1 470	2 518	1 331	-1 187	6 631	3 505	-3 125
Wydatki przeznaczone na refundację Firazyz	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.									
	2.									

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona w wariantcie dodatkowym „jedynie pierwsze podanie” wykazała, że realizacja nowego scenariusza generuje oszczędności z perspektywy pacjenta wynoszące: 686 zł (635 – 1 231 zł) w 1. roku oraz 1 470 zł (1 187 – 3 125 zł) w 2. roku refundacji.

WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta dla wariantu podstawowego. Szczegółowy opis założeń i wartości testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 45. Analizując wyniki z poniższej tabeli, należy mieć na względzie, iż obliczenia oparte są na błędnym kodzie makra (patrz Rozdział 5.3.2)

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości wariantu podstawowego z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta [wg Tab. 24 w BIA wnioskodawcy].

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wartość	Zmiany inkrementalne - perspektywa płatnika publicznego; z uwzględnieniem RSS [PLN]			Zmiany inkrementalne - perspektywa płatnika publicznego; brak RSS [PLN]			Zmiany inkrementalne - perspektywa pacjenta [PLN]		
		Rok 0.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 0.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 0.	Rok 1.	Rok 2.
Aktualny udział w rynku	min.	0			0	-53 318	-133 765	0	-726	-1 630
	maks.	0			0	-92 845	-179 081	0	-878	-1 805
Odsetek pacjentów wymagających 2. podania Ruconestu	min.	0			0	-53 581	-114 816	0	-779	-1 670
	maks.	0			0	-153 163	-328 206	0	-884	-1 894
Odsetek pacjentów wymagających 2. podania Berinertu	min.	0			0	-11 750	-25 179	0	-735	-1 575
	maks.	0			0	-107 188	-229 689	0	-836	-1 791
Zużycie produktu Firazyz	min.	0			0	-150 931	-323 423	0	-879	-1 884
	maks.	0			0	709 768	1 520 931	0	6	12
Warianty skrajne	min.	0			0	-53 318	-133 765	0	-726	-1 630
	maks.	0			0	-92 845	-179 081	0	-878	-1 805

Wyniki analizy wrażliwości, wyniki wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta potwierdziły stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy wpływu na budżet, tj. w większości z analizowanych wariantów wykazano oszczędności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta.

Jedynie w przypadku uwzględnienia maksymalnego zużycia produktu Firazyr w trakcie jednego podania równego 3 ampułki otrzymano dodatkowe koszty dla płatnika publicznego oraz pacjenta wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego. Wg badania FAST, odsetek pacjentów, którzy przyjęli 3 ampułki w trakcie jednego napadu wyniósł zaledwie 0,70%, co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia scenariusza zakładającego podanie 3 ampułek ikatybantu podczas 1 ataku, w praktyce klinicznej jest znikome.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą ceny jednego z komparatorów - produktu leczniczego Ruconest na aktualnym Obwieszczeniu MZ, zaistniała potrzeba wykonania obliczeń własnych. W tym celu do modelu wprowadzono aktualne ceny dla produktu leczniczego Ruconest. Urzędowa cena zbytu i cena detaliczna dla Ruconestu uległy obniżeniu odpowiednio z: 3 780,00 PLN i 4 047,11 PLN (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.) do 3 456,00 PLN i 3 702,66 PLN (Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r.). Ponadto wyniki analizy wrażliwości zostały obliczone na podstawie skorygowanego przez analityka kody makra (szczegóły w Tabeli 51 oraz Rozdziale 13.4.)

Zaktualizowane wyniki BIA zamieszczono w poniższych tabelach.

Analiza podstawowa

Uwzględniono populację wg wariantu optymalnego oraz wariant podstawowy analizy tj. kolejne podania leków.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym na podstawie obliczeń własnych Agencji bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS [opracowanie własne]

Składowa wyników	Rok analizy	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta		
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Zmiana inkrem.	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Zmiana inkrem.
Bez uwzględnienia RSS							
Łączne koszty całkowite	2014	2 902 455	2 902 455	0	2 892	2 892	0
	2015	3 136 878	3 114 436	-22 442	3 125	2 324	-801
	2016	3 596 348	3 548 235	-48 113	3 583	1 866	-1 717
Koszt preparatów: Firazyr, Berinert, Ruconest	2014	2 623 369	2 623 369	0	2 892	2 892	0
	2015	2 835 251	2 842 215	6 964	3 125	2 324	-801
	2016	3 250 540	3 265 440	14 899	3 583	1 866	-1 717
Koszt podania preparatów (w tym koszty hospitalizacji)	2014	279 086	279 086	0	0	0	0
	2015	301 627	272 222	-29 406	0	0	0
	2016	345 808	282 796	-63 012	0	0	0
Z uwzględnieniem RSS							
Łączne koszty całkowite	2014						
	2015						
	2016						
Koszt preparatów: Firazyr, Berinert, Ruconest	2014						
	2015						
	2016						
Koszt podania preparatów (w tym koszty hospitalizacji)	2014	279 086	279 086	0	0	0	0
	2015	301 627	272 222	-29 406	0	0	0
	2016	345 808	282 796	-63 012	0	0	0

W wyniku wprowadzenia obowiązujących cen dla produktu leczniczego Ruconest nie uległo zmianie wnioskowanie, nadal wykazywane są oszczędności (jako łączne koszty całkowite) dla budżetu płatnika publicznego i pacjenta, jednak są one na mniejszym poziomie niż w analizie BIA wykonanej przez wnioskodawcę.

Analiza wrażliwości

Wprowadzenie aktualnej ceny leku Ruconest do modelu wykonanego przez wnioskodawcę oraz korekta makra wykonującego obliczenia analizy wrażliwości nie zmieniło wniosku w większości rozpatrywanych scenariuszy – tj. wykazano oszczędności w budżecie płatnika publicznego.

Zmianę wniosku w stosunku do analizy podstawowej (tj. wykazano dodatkowe koszty inkrementalne dla budżetu płatnika publicznego) stwierdzono w następujących scenariuszach:

- Bez uwzględnienia RSS: minimalny aktualny udział w rynku, minimalny odsetek pacjentów wymagających 2. podania Ruconestu, minimalny odsetek pacjentów wymagających 2. podania Berinertu, maksymalne zużycie produktu Firazyr oraz wariant maksymalny
- Z uwzględnieniem RSS: maksymalne zużycie produktu Firazyr oraz wariant maksymalny.

Wyniki te wyróżniono przez **pogrubienie**.

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet na podstawie obliczeń własnych Agencji [opracowanie własne]

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Wariant	Wartości inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, bez RSS [PLN]			Wartości inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, z RSS [PLN]			Wartości inkrementalne z perspektywy pacjenta		
		2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Aktualny udział w rynku	min	0	5 098	-16 539	0			0	-726	-1 630
	maks	0	-50 538	-80 325	0			0	-878	-1 805
Odsetek pacjentów wymagających 2. podania Ruconestu	min	0	15 505	33 223	0			0	-759	-1 627
	maks	0	-76 899	-164 793	0			0	-861	-1 845
Odsetek pacjentów wymagających 2. podania Berinertu	min	0	22 875	49 027	0			0	-751	-1 609
	maks	0	-74 554	-159 784	0			0	-859	-1 840
Zużycie produktu Firazyr	min	0	-157 588	-337 711	0			0	-946	-2 028
	maks	0	707 564	1 516 186	0			0	-17	-36
Wariant minimalny	-	0	-253 263	-571 732	0			0	-1 007	-2 234
Wariant maksymalny	-	0	712 244	1 551 372	0			0	-57	-49

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie współfinansowania produktu leczniczego Firazyr w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta.

Wariant podstawowy analizy wpływu na budżet wykazał, że realizacja nowego scenariusza zakładającego współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Firazyr w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowych u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowych wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1 generuje oszczędności:

- z perspektywy płatnika publicznego w wysokości: 72 884 zł (67 446 - 130 771 zł) w 1. roku bez RSS i [] z RSS oraz 156 196 zł (126 063 - 331 988 zł) w 2. roku bez RSS i [] w 2. roku z RSS.
- z perspektywy pacjenta w wysokości: 801 zł (741 - 1 437 zł) w 1. roku oraz 1 717 zł (1 385 - 3 648 zł) w 2. roku, zarówno z RSS jak i bez RSS.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację Firazyru w wariantach podstawowym wyniosły:

- 0 zł w 1. roku w scenariuszu istniejącym i 1 140 117 zł (1 054 914 - 2 045 357 zł) w scenariuszu nowym bez RSS oraz [] z RSS,
- 0 zł w 2. roku w scenariuszu istniejącym i 2 443 108 zł (1 971 725 - 5 192 561 zł) w scenariuszu nowym bez RSS oraz [] z RSS.

Oszczędności z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków stosowanych w HAE, w przypadku realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosły:

- 43 478 zł (40 238 - 78 018 zł) w 1. roku bez RSS oraz [] z RSS,
- 93 184 zł (75 209 zł - 198 064 zł) w 2. roku bez RSS oraz [] z RSS.

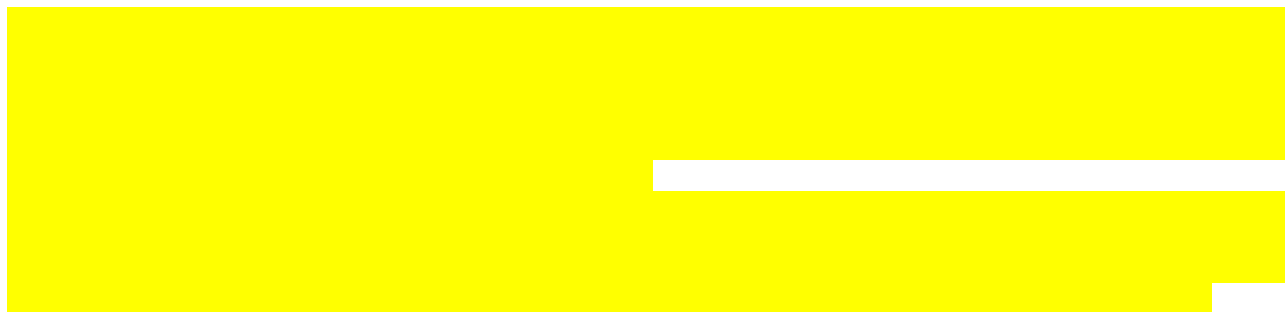
Analiza wpływu na budżet przeprowadzona w wariantach dodatkowych („jedynie pierwsze podanie”) wykazała, że realizacja nowego scenariusza generuje oszczędności:

-
- z perspektywy płatnika publicznego w wysokości: 49 498 zł (45 804 – 88 808 zł) w 1. roku bez RSS oraz [REDACTED] z RSS, 106 076 zł (85 611 – 225 458 zł) w 2. roku bez RSS oraz [REDACTED] z RSS
 - z perspektywy pacjenta w wysokości: 686 zł (635 – 1 231 zł) w 1. roku oraz 1 470 zł (1 187 – 3 125 zł) w 2. roku, zarówno w przypadku uwzględnienia oraz braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości, wyniki wariantów skrajnych z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta przedstawione przez wnioskodawcę potwierdziły stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy wpływu na budżet.

Przeprowadzone przez Agencję obliczenia własne wynikające z potrzeby aktualizacji zmian cen leku Ruconest nie wykazały zmian wnioskowania, tj. po uwzględnieniu obniżki ceny leku Ruconest w ramach analizy podstawowej, refundacja leku Firazyr będzie generować oszczędności w budżecie płatnika. Natomiast analiza wrażliwości wykonana przez analityka Agencji uwzględniająca również korektę makra wykazała zmianę wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej w przypadku większej ilości modyfikowanych parametrów niż wykazano w analizie wykonanej przez wnioskodawcę.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Brak uwag do powyższego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wniosek nie dotyczy finansowania w ramach programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca wykazał w analizie BIA oszczędności dla budżetu płatnika, dlatego nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
CHAEN 2014	Ikatybant jest skutecznym lekiem w terapii ostrych ataków HAE.
Konsensus brytyjskich ekspertów 2014	Ikatybant są zalecane w leczeniu ostrych ataków HAE i może być szczególnie zalecany do samodzielnego podawania.
HAIWG 2014	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu HAE.
US Hereditary Angioedema Association (HAEA)	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu ostrych ataków HAE.
WAO 2012	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu HAE. (A, silna)
Międzynarodowy konsensus na temat wrodzonego i nabytego obrzęku naczynioruchowego 2012	Wszyscy pacjenci z HAE powinni mieć ustalony plan postępowania na wypadek wystąpienia ataku oraz powinni mieć dostęp do przynajmniej jednego z leków: między innymi ikatybantu . Leki te są skuteczne i bezpieczne, przy czym ich skuteczność jest największa kiedy podane są jak najszybciej po rozpoczęciu ataku.
ASCIA 2012	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu ostrych ataków HAE. Autorzy wytycznych wskazują na bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję tych leków. Wczesne podanie ikatybantu może zapobiec hospitalizacji wynikającej z wystąpienia napadów objawiających się silnym bólem brzucha, wzdęciami i wymiotami. Ikatybant jest również zalecany w leczeniu obrzęków HAE w obrębie górnych dróg oddechowych.
Japanese Association for Complement Research 2012	Rekomendacja <u>nie</u> wymienia ikatybantu .
ASBAI 2011	Ikatybant jest leczeniem z wyboru w przypadku szczególnie nasilonych ataków HAE (B).
DGA 2011	Ikatybant jest zalecany w leczeniu bolesnych napadów HAE w okolicach brzucha oraz krtani i gardła.
SEAC 2011	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu ostrych ataków HAE
SNBHW 2011	Ikatybant jest lekiem stosowanym w leczeniu ostrych ataków HAE
International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010	Ikatybant jest lekiem zalecanym w leczeniu ataków HAE

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), HAS (Haute Autorité de Santé), Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medical Consortium). Wykorzystano słowa kluczowe: icatibant i firazyr.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych.

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH/CDEC (Kanada), 2014	ICATIBANT (Firazyr) Wskazanie: HAE (ostre ataki)	Treść: CDEC rekomenduje wpisane ikatybantu w leczeniu ostrych napadów HAE u dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esteraazy, przy spełnieniu następujących warunków: Kryteria kliniczne: • leczenie ostrych niekrtaniowych napadów, o co najmniej średnim nasileniu, lub • leczenie ostrych krtaniowych napadów. Warunki: • ograniczenie do jednej dawki podawanej samodzielnie przez pacjenta. • przepisany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu HAE • obniżona cena. Uzasadnienie: 1. Jedno badanie RCT (FAST-3; N = 98), wykazało przewagę ikatybantu w stosunku do

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		<p>placebo w leczeniu innych niż krtaniowe ostre ataki HAE pod względem: czasu do ustąpienia objawów, czas do ustąpienia pierwszorzędnego objawów, czas do poprawy oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów.</p> <p>2. Niewystarczająca ilość dowodów z 2 włączonych badań RCT (FAST-1 i FAST-3) umożliwiająca porównawczą ocenę skuteczności klinicznej ikatybantu w leczeniu ostrego krtaniowego ataku HAE; jednakże opinie pacjentów i ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę leczenia tych niebezpiecznych dla życia epizodów.</p> <p>3. Przy uwzględnieniu proponowanej ceny i uwzględniając wyłącznie koszt leku na jeden atak, leczenie ikatybantem jest droższe niż leczenie Berinertem u pacjenta o masie ciała > 50 kg i ≤ 75 kg (3 fiołki po 2 169 USD) i tańsze niż leczenie Berinertem u pacjenta o masie ciała > 75 kg i ≤ 100 kg (4 fiołki po 2 892 USD).</p>
AWMSG (Walia), 2012	icatibant (Firazyr)	<p>Treść: Firazyr jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ramach NHS Wales w objawowym leczeniu ostrego ataku HAE u dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).</p> <p>Uzasadnienie: brak</p>
HAS (Francja), 2012, 2008	<p>2012 FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0</p> <p>2008 FIRAZYR 10 mg/mL, solution for injection Box containing 1 syringe of 3 mL (CIP: 387 368-0)</p>	<p>2012 Pozytywna rekomendacja odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych, zgodnie z zaleceniem z roku 2008. Shire przedłożył wyniki fazy IIIb, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Firazyr podawanego samodzielnie przez pacjenta.</p> <p>2008 Komisja Przejrzystości rekomenduje wpisanie leku na listę leków zaakceptowanych do stosowania w szpitalach i innych jednostkach publicznej służby zdrowia w zakresie zarejestrowanego wskazania. Zważywszy, na gwałtowny przebieg ataków, Komisja uważa, iż uzasadnione by było udostępnienie leku pacjentom do samoiniekcji.</p>
SMC (Szkocja), 2012	icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr®) SMC No. (476/08)	<p>Treść: Firazyr został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland (ponowne złożenie wniosku) we wskazaniu: leczenie objawowe ostrego ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p> <p>Uzasadnienie: stosowanie ikatybantu powodowało ustąpienie objawów u pacjentów cierpiących na ostre brzuszne, skórne i/lub krtaniowe ataki HAE.</p>
PBAC (Australia), 2012	icatibant, injection, 30 mg in 3 mL (as acetate), single use pre-filled syringe, Firazyr® Shire Australia Pty Ltd Minor submission	<p>Treść: wpisanie na listę we wskazaniu dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ponowne złożenie wniosku).</p> <p>Uzasadnienie: wysoki, ale akceptowalny współczynnik efektywności kosztowej przy uwzględnieniu wysokiej potrzeby klinicznej w porównaniu do placebo</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Firazyr (ikatybant) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Kanada	CHAEN 2014	+			
	Wielka Brytania	Konsensus brytyjskich ekspertów 2014	+			
	Świat	HAIWG 2014	+			
	USA	US Hereditary Angioedema Association (HAEA)	+			
	Świat	WAO 2012	+			
	Świat	Międzynarodowy konsensus na temat wrodzonego i nabytego obrzęku naczyńioruchowego 2012	+			
	Australia i Azja	ASCIA 2012	+			
	Brazylia	ASBAI 2011	+			
	Niemcy	DGA 2011	+			
	Hiszpania	SEaic 2011	+			
	Szwecja	SNBHW 2011	+			
Świat	International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010	+				
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH/CDEC 2014	+			
	Walia	AWMSG 2014	+			
	Francja	HAS 2008/2012	+			
	Szkocja	SMC 2012	+			
	Australia	PBAC 2012	+			

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji przez Wnioskodawcę oraz przez AOTMiT, odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych oraz 5 rekomendacji refundacyjnych. Jedna rekomendacja kliniczna Japanese Association for Complement Research 2012 nie wymienia ikatybantu. Pozostałe rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie ikatybantu w ostrych napadach HAE. Wszystkie rekomendacje refundacyjne są pozytywne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 67. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	Brak.	NIE
Belgia	TAK	100%	Brak.	NIE
Bulgaria	Brak sprzedaży.	-	-	-
Chorwacja	TAK	100%	Brak.	NIE
Cypr	Brak sprzedaży.	-	-	-
Czechy	TAK	100%	Brak.	NIE
Dania	TAK	100%	Brak.	NIE
Estonia	TAK	100%	Brak.	NIE
Finlandia	TAK	42%	Brak.	NIE
Francja	TAK	100%	Brak.	NIE
Grecja	TAK	100%	Brak.	NIE
Hiszpania	TAK	100%	Brak.	NIE
Holandia	NIE	-	Ograniczenie do stosowania jedynie w szpitalu.	-
Irlandia	TAK	100%	Brak.	NIE
Islandia	Brak sprzedaży.	-	-	-
Liechtenstein	Brak sprzedaży.	-	-	-
Litwa	Brak sprzedaży.	-	-	-
Luksemburg	NIE	-	-	-
Łotwa	Brak sprzedaży.	-	-	-
Malta	Brak sprzedaży.	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	Brak.	NIE
Norwegia	TAK	Refundowany dla konkretnych pacjentów.	Potwierdzona diagnoza.	NIE
Portugalia	TAK	100%	Brak.	NIE
Rumunia	Brak sprzedaży.	-	-	-
Słowacja	TAK	Indywidualna decyzja dla pacjenta.	Produkt refundowany w ograniczonym zakresie dla konkretnych pacjentów.	NIE
Słowenia	TAK	100%	Brak.	NIE


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwajcaria	TAK	100%	Brak.	NIE
Szwecja	TAK	100%	Brak.	NIE
Węgry	TAK	Indywidualna decyzja dla pacjenta.	Produkt refundowany w ograniczonym zakresie dla konkretnych pacjentów.	NIE
Wielka Brytania	TAK	100%	Brak.	NIE
Włochy	TAK	100%	Brak.	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Firazyr (ikatybant) jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 23, w których jest dostępny), najczęściej z refundacją 100%. W trzech krajach stosowane są ograniczenia refundacji: w Norwegii wymagane jest potwierdzenie diagnozy, a na Słowacji i Węgrzech lek jest refundowany w ograniczonym zakresie dla konkretnych pacjentów. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka. Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁵ (w tabeli oznaczone przez pogrubienie) lek jest finansowany w Chorwacji, Estonii, Grecji i Portugalii, a z ograniczeniami na Słowacji i Węgrzech.

⁵ Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTMiT (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Tabela 68. Opinie ekspertów w sprawie finansowania leku Firazyr we wskazaniu leczenia objawowe ostrych napadów HAE u osób dorosłych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Kluczowymi przyczynami przemawiającymi za finansowaniem wnioskowanej technologii, polegającej na podskórnym wstrzyknięciu ikatybantu podczas napadu obrzęku naczynioruchowego są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Czas rozpoczęcia czynności podskórnego podania katybantu. Możliwość rozpoczęcia procedury podania wnioskowanej technologii bez zbędnej zwłoki i bez nadmiernej trudności. W porównaniu do innych technologii podanie dożylnie zostaje zastąpione podaniem podskórnym. Im szybsza interwencja w napadzie, tym szybsze efekty działania technologii. - Skuteczność działania wielokrotnie potwierdzona przez pacjentów. - Sposób podania (podanie podskórne) eliminuje problemy z powstawaniem zrostów i zanikiem żył u chorych na obrzęk naczynioruchowy. Ww. objawy ograniczają możliwość szybkiej i łatwej interwencji w podaniu dożylnym. W przypadku podania podskórnego te uwarunkowania nie występują. Sposób podania umożliwia choremu wykonanie samoiniekcji. 	<p>Nie znajdują przyczyn, które przemawiałyby za niefinansowaniem ze środków publicznych w podanych wskazaniach wnioskowanej technologii.</p>	<p>Wnioskowana technologia, Firazyr (ikatybant), jest niezwykle skuteczną technologią stosowaną w napadach obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych. Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, a przede wszystkim łatwość podskórnego podania zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych, jak również podczas praktycznego stosowania przez chorych na obrzęk naczynioruchowy w warunkach domowych i ambulatoryjnych. Rzeczona technologia charakteryzuje się efektywnością na tym samym poziomie co produkty lecznicze, takie jak C1 inhibitor oraz rekombinowany C1 inhibitor, a więc produkty już refundowane. Z tych właśnie przyczyn Firazyr (ikatybant) powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>
prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek	<p>Lek jest skuteczny w przerywaniu napadu obrzęku, stanowi inny punkt uchwytu działania niż C1-JNH. Stanowi alternatywę terapeutyczną dla C1-JNH.</p>	-	<p>Lek stanowi alternatywę wobec C1-JNH. Nie wszyscy pacjenci tolerują C1-INH.</p>

* opinia dotyczy wskazania „leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inh bitora esterazy C1).”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant), ampułko-strzykawka o pojemności 3ml, EAN 5909990740635 we wskazaniu leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1) został przekazany do AOTMiT dnia 8 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLR-4610-964(2)/MKR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Pismem z dnia 18 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-964(4)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji pismo wnioskodawcy, w którym, oprócz odniesienia się do uwag Agencji w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy, wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyjaśnienia, które dotyczyły między innymi uściślenia wnioskowanego wskazania dla leku Firazyr. Wnioskodawca uznał za właściwe dla wszystkich załączonych dokumentów wskazanie brzmiące następująco: „leczenie ostrych zagrożających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”. Dane zawarte w niniejszej analizie weryfikacyjnej uwzględniają odpowiedź wnioskodawcy.

Problem zdrowotny

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny. Typowo obrzęk zlokalizowany jest w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolicach narządów płciowych, dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i w przewodzie pokarmowym.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000 – 100 000 osób. Typ I stanowi 80 – 85%, a typ II około 15% przypadków. Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800 -1 300. Tymczasem w Polsce zdiagnozowanych i leczonych jest około 240 osób, z około 100 rodzin. Uznaje się, że duża liczba chorych nie doświadczyła na tyle dużego obrzęku, który skłaniałby do poszerzonej diagnostyki.

Leczenie ostrego HAE zależy od jego nasilenia. U chorych z niedoborem C1 INH leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i adrenalina są nieskuteczne. W leczeniu stosuje się: koncentrat INH C1 (lek z wyboru w przypadku obrzęku zagrożającego życiu, głównie krtani, do rozważenia u chorych z ciężkim obrzękiem ściany jelita), atenuowane androgeny (stanazolol albo danazol), modulatory szlaku kinin ekalantyd i ikatybant, leki przeciwbólowe (np. NLPZ) i świeżo mrożone osocze

W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji.

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp..

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał: konestat alfa oraz inhibitor C1-esterazy, ludzki. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące badania:

- 2 badania z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu z placebo: badania FAST-1 i FAST 3,
- 1 badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego FAST-2,
- 2 badania z randomizacją dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esteraazy z placebo: badania I.M.P.A.C.T.1. oraz Waytes 1996 & Kunschak 1998
- 3 badania z randomizacją dotyczące porównania konestatu alfa z placebo: C1 1205-01, C1 1304-01 i C1 1310,
- 22 badania o niższej wiarygodności,
- kontynuacje badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1.,
- badania bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badań klinicznego o akronimie: C1 1205-01, C1 1304-01 i C1 1310 oraz badanie bez grupy kontrolne Choi 2007,
- 3 badania nieopublikowane NCT01386658, NCT01457430, NCT02045264,
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL Firazyr, EPAR Firazyr, FDA 2011).

Analiza skuteczności ikatybantu

W podsumowaniu analizy skuteczności opisano jedynie wyniki dla ikatybantu.

Porównanie bezpośrednie z placebo

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **ikatybant w porównaniu do placebo jest:**

istotnie statystycznie ($p<0,05$) bardziej skuteczny w zakresie:

- mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcji objawów ataku obrzęku o co najmniej 50% w badaniu FAST-1 ($\text{LnHR}=1,03$ [0,51; 1,55], $p=0,02$; analiza post hoc) i w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=2,22$ [1,82; 2,63], $p<0,001$) (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FAST-3),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=2,33$ [1,93; 2,74], $p<0,001$),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku
 - w ocenie pacjenta: w badaniu FAST-1 ($\text{LnHR}=3,05$ [2,52; 3,58], $p<0,001$) i w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=1,48$ [1,07; 1,88], $p<0,001$),
 - w ocenie badacza: w badaniu FAST-1 ($\text{LnHR}=1,74$ [1,21; 2,27], $p<0,001$), i w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=1,33$ [0,92; 1,74], $p<0,001$),
- mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w badaniu FAST-3 ($\text{LnHR}=1,58$ [1,17; 1,98], $p=0,016$),
- średniej redukcji intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej w badaniu FAST-1 po 4 godzinach obserwacji ($p=0,002$), po 12 godzinach obserwacji ($p=0,03$),
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej:
 - po 12 godzinach obserwacji ($\text{RR}=0,25$ [0,08; 0,7], $p<0,05$),
 - po 48 godzinach obserwacji ($\text{RR}=0,43$ [0,19; 0,9], $p<0,05$),
 - u chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku (Peto $\text{OR}=0,09$ [0,03; 0,26], $p<0,001$),
 - u pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu ikatybantu lub placebo ($\text{RR}=0,22$ [1,22; 2,03], $p<0,05$),
- mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: ($\text{LnHR}=1,39$ [0,98; 1,79], $p<0,001$), w ocenie badacza: ($\text{LnHR}=1,9$ [1,49; 2,3], $p<0,001$),

- w badaniu FAST-1 i FAST-3 mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry ($p=0,04$) i bólu skóry ($p=0,007$) po 5 dniach obserwacji oraz obrzęku ($p=0,001$) i bólu ($p=0,021$) skóry oraz bólu brzucha ($p=0,009$) po 14 dniach obserwacji,

nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu FAST-1 dotyczącego mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p=0,142$) po 5 dniach obserwacji,
- mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p=0,08$) po 5 dniach obserwacji,
- odpowiedź na leczenie – po 4 godzinach obserwacji,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha ($p=0,06$) w badaniu FAST-1,
- mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia: umiarkowany ($p=0,69$), ciężki ($p=0,06$), bardzo ciężki ($p=0,85$) w badaniu FAST-1.

Wyniki analizy skuteczności ikatybantu na podstawie badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność ikatybantu w leczeniu ostrych napadów HAE. Dodatkowo, w kontynuacji badań FAST-1 i FAST-3 (faza otwarta) oraz w badaniu Farkas 2012 i Bas 2006 (opis przypadku) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu napadów kraniowych HAE. W badaniach Aberer 2013, Aberer 2014, NCT00997204, Maurer 2013a, Boccon-Gibod 2012, Longhurst 2013, Bouillet 2013 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu podawanego w samodzielnej iniekcji

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy dotyczącej ikatybantu wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania (o 249%) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. ($p<0,0001$); (NNH=2) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (o 400%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p<0,05$); (NNH=6). W dodatkowej analizie bezpieczeństwa, w której porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym (badanie FAST-2) wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu podania leku, w innych punktach końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. W badaniach o niższej wiarygodności (w tym dotyczących bezpieczeństwa podawania leku samodzielnie) profil bezpieczeństwa był podobny jak w badaniach randomizowanych.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Firazyr **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia). **Często** ($\geq 1/100$ do $<1/10$) rejestrowano zawroty i bóle głowy, nudności, wysypkę, rumień, świąd, gorączkę i zwiększenie stężenia transaminazy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich. W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przeprowadził porównania Firazyr (ikatybant) vs. Berinert (koncentrat inhibitora C1) i Firazyr vs. Ruconest (konestat alfa), a w ramach analizy kosztów-żyteczności Firazyr vs. placebo, Berinert vs. placebo i Ruconest vs. placebo. Analizy z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), horyzont obejmujący jeden atak w analizie minimalizacji kosztów i jeden rok w analizie kosztów-żyteczności. Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz koszty podania leków.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca zaprezentował zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak też analizę kosztów żyteczności, nie wskazując jednak jednoznacznie, którą z nich należy traktować jako analizę podstawową. W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca stwierdził, że analiza minimalizacji kosztów może być uznana za metodą podstawową ze

względu na prostotę, ale wykorzystanie różnych technik analitycznych ma być uzasadnione brakiem możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego efektywności rozważanych technologii. Jednak w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na porównywalność interwencji i komparatorów, co stanowi warunek konieczny przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, a w analizie kosztów-żyteczności porównano aktywne leczenie wyłącznie z placebo.

Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, bez uwzględniania RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [redacted] z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 762 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 764 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Analiza kosztów-żyteczności

W analizie wnioskodawcy, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [redacted] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 60 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 852 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 854 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy dla porównania Firazyr vs. placebo i progę opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Firazyr wynosi z perspektywy NFZ 14 469 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena ta wynosi 14 466 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze brak badań RCT porównujących Firazyr z komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Dodatkowo analizy wnioskodawcy zaktualizowano z uwagi na zmianę ceny leku Ruconest od 1 marca 2015 r.

Wyniki zaktualizowanej analizy minimalizacji kosztów, bez uwzględniania RSS i z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [redacted] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [redacted] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Natomiast z perspektywy wspólnej i bez RSS leczenie jednego ataku HAE z użyciem leku Firazyr jest tańsze o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Berinert i droższe o [REDACTED] PLN od leczenia lekiem Ruconest. Po uwzględnieniu RSS różnice te wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 168 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Berinert, wynosi 8 175 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Firazyr jest nie wyższy niż koszt stosowania leku Ruconest, wynosi 6 189 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

W zaktualizowanej analizie kosztów-użyteczności, dla porównania FIR vs. PLC, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 62 tys. PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] PLN/QALYG z RSS. Analogiczny ICUR dla porównania BER vs. PLC wynosi 72 tys. PLN/QALYG, a dla porównania RUC vs. PLC 55 tys. PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ. Porównując wyniki z aktualnym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG, należy pamiętać, że dotyczą one oszacowań względem placebo, a nie aktualnie refundowanego aktywnego komparatora.

CUR oszacowany dla FIR z perspektywy NFZ wynosi 2,18 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. CUR dla BER wynosi 2,43 tys. PLN/QALY, a dla RUC 1,90 tys. PLN/QALY. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie względem wyników z perspektywy NFZ.

Z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 279 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 272 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Berinert, wynosi 8 287 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Natomiast maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Firazyr jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leku Ruconest, wynosi 6 274 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS.

Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie współfinansowania produktu leczniczego Firazyr w ramach nowej, osobnej grupy limitowej na liście A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu będzie wiązać się z oszczędnościami zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta. W wariantcie podstawowym, oszczędności te z perspektywy płatnika publicznego wyniosły: w 1. roku 72 884 zł bez RSS oraz [REDACTED], w 2. roku 156 196 zł bez RSS oraz [REDACTED].

Natomiast z perspektywy pacjenta oszczędności wyniosły: 801 zł w 1. roku oraz 1 717 zł w 2. roku zarówno w przypadku uwzględniania oraz braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

W wariantcie dodatkowym („jedynie pierwsze podanie”), oszczędności te z perspektywy płatnika publicznego wyniosły: w 1. roku 49 498 zł bez RSS oraz [REDACTED], w 2. roku 106 076 zł bez RSS oraz [REDACTED].

Natomiast z perspektywy pacjenta oszczędności wyniosły: 686 zł w 1. roku oraz 1 470 zł w 2. roku, zarówno w przypadku uwzględniania oraz braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Przeprowadzone przez Agencję obliczenia własne wynikające z potrzeby aktualizacji zmian cen leku Ruconest nie wykazały zmian wnioskowania, tj. po uwzględnieniu obniżki ceny leku Ruconest w analizie podstawowej, refundacja leku Firazyr będzie generować oszczędności w budżecie płatnika. Ponadto zaktualizowana i skorygowana przez analityka Agencji analiza wrażliwości wykazała zmianę wnioskowania w przypadku większej ilości testowanych parametrów niż wykazał to wnioskodawca.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do zaproponowanego RSS.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 13 pozytywnych rekomendacji klinicznych (w 1 rekomendacji nie wymieniono ikatybantu) oraz 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (CADTH/CDEC 2014, AWMSG 2014, HAS 2008/2012, SMC 2012, PBAC 2012)

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

- Aberer 2013** 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.
- Aberer 2014** Aberer W, Maurer M, Reshef A. i wsp. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2014; 69: 305–314.
- AE Firazyr** Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Firazyr. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.
- AK Firazyr** Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Firazyr. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.
- AOTM-OT-4350-29/2013** Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Berinert http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/AWA/338_AWA_OT_4350_29_Berinert_HAE_2014.01.16.pdf
- Agostoni 2004** Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress. *Proceedings of the third C1 Esterase Inhibitor Deficiency Workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131
- ASBAI 2011** Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clin Paulo.* 2011;66: 1627–1636.
- ASCIA 2012** Prof Connie Katelaris, Dr William Smith, Dr Raymond Mullins, Dr David Gillis, Position Paper on Hereditary Angioedema, ASCIA 2012
- AWMSG 2012** Final Appraisal Recommendation, Advice No: 0512 – February 2012, Icatibant (Firazyr). Resubmission by: Shire Human Genetic Therapies. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/907> [dostęp: 12.03.2015]
- Banerji 2010** Banerji A. Clinical efficacy and safety of icatibant: results from the controlled and open-label extension phases of the FAST-1 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 650).
- Bas 2006** Bas M, Bier H, Greve J. i wsp. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61: 1490–1492.
- Bas 2012** Bas M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(8): 707–717.
- Bas 2013** Bas M, Greve J, Hoffmann TK. i wsp. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 68(11): 1452–1459.
- Bernstein 2008** Bernstein JA, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 795 (Abstract LB16).
- Bernstein 2010** 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: 149–154.
- Bernstein 2011** Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ. 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.
- Bernstein 2014** Bernstein JA, Machnig T, Keinecke HO. i wsp. The effect of weight on the efficacy and safety of c1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of acute hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2014; 36(4): 518–525.
- Bewtra 2010** Bewtra A, Bernstein J, Ritchie B. i wsp. C1 esterase inhibitor: retrospective validation of a commonly used endpoint in hereditary angioedema studies, time to onset relief, in a global, multicenter, randomized, placebo-controlled study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: AB165 (Abstract 646).
- Boccon-Gibod 2012** Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168(3): 303–307.
- Bork 2003** Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003 Dec;29(3):235-8
- Bork 2007** Bork K, Frank J, Grundt B. i wsp. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1497–1503.
- Bork 2010** Bork K. Icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist used in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 2): AB165 (Abstract 648).
- Bouillet 2009** Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D. i wsp. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5): 448.
- Bouillet 2011** Bouillet L, Boccon-Gibod I, Dumestre-Perard C. i wsp. Efficacy of icatibant treatment in patients with hereditary angio-oedema type I resistant to treatment with C1 inhibitor concentrate. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(6): 1406–1407.
- Bouillet 2013** 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.
- Buyantseva 2012** Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 30: 89–98.
- C1 1205-01** Badanie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147> (luty 2015 rok).
- C1 1304-01** Badanie C1 1304-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262301> (luty 2015 rok).
- C1 1310** Badanie C1 1310: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01188564> (luty 2015 rok).
- Caballero 2011** 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.

Caballero 2011	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. <i>J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.</i> 2011; 21: 422–441.
Caballero 2012	Caballero T, Farkas H, Bouillet L. i wsp. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129: 308–320.
CADT/CDEC 2014	CDEC FINAL RECOMMENDATION. ICATIBANT (Firazyr — Shire Human Genetics Therapies [Canada] Inc.) Indication: Hereditary Angioedema (Acute Attacks). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0375_Firazyr_Dec-23-14.pdf [dostęp: 12.03.2015]
Campos 2014	Campos RA, Valle SO, França AT. i wsp. Icatibant, an inhibitor of bradykinin receptor 2, for hereditary angioedema attacks: prospective experimental single-cohort study. <i>Sao Paulo Med J.</i> 2014 Jul 22;0:0. [Epub ahead of print.]
CHAEN 2014	Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. <i>Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.</i> 2014;10: 50. doi:10.1186/1710-1492-10-50
Choi 2007	Choi G, Soeters MR, Farkas H. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. <i>Transfusion.</i> 2007; 46: 1028-1032.
ChPL Firazyr	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr
Cicardi 2010	Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. <i>NEJM.</i> 2010; 363: 532–541., Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. <i>NEJM.</i> 2010; 363: 532–541. [Supplementary Appendix]., Protokół badania FAST-1. <i>NEJM.</i> 2010; 363: 532–541 (załącznik).
Cicardi 2010	Cicardi et al, Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema, <i>N Engl J Med</i> 2010; 363:532-541 August 5, 2010 (badania FAST-1 i FAST-2).
Cole 2013	Cole SW, Lundquist LM. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema. <i>Ann Pharmacother.</i> 2013; 47(1): 49–55.
Craig 2009	Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2009; 124: 801–808.
Craig 2009a	Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Treatment of HAE with C1 inhibitor in a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22-24 May 2009, pp. 28.
Craig 2010	Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ. i wsp. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor treatment in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. <i>J. Clin. Immunol.</i> 2010; 30: 823–829.
Craig 2011	Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL. i wsp. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. <i>Allergy.</i> 2011; 66: 1604–1611.
Craig 2012	Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D. i wsp. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2012; 33(4): 354–361.
Craig 2013	Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T. i wsp. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. <i>Annals of allergy, asthma & immunology</i> 2013; 111(3): 211
DGA 2011	Konrad Bork, Marcus Maurer, Murat Bas, Karin Hartmann, Tilo Biedermann, Wolfhart Kreuz, Emel Ayyören-Pürsün, Inmaculada Martinez-Saguer, Hagen Ott, Bettina Wedi, German Guideline for Hereditary Angioedema due to C1-INH Deficiency, 2011
DGL	Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl
Drake 2011	Drake D. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal. Infirmiry. Management of adult patients with icatibant in hereditary angioedema. <i>Emerg. Med. J.</i> 2011; 28: 720–721.
DSOZ 2013	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013.
DSOZ 2014	Katalog grup. Załącznik 1a do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.
Farkas 2012	Farkas H, Csuka D, Zotter Z. i wsp. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129(3): 851–852.
Farkas 2012	Farkas H, Riedl M. Efficacy of Icatibant in Non-Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema: Integrated Results from Three Phase III Trials. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 820).
Firinu 2012	Firinu D, Barca MP, Serusi L. i wsp. Switch to icatibant in a patient affected by hereditary angioedema with high disease activity: a case report. <i>Int. J. Immunopathol. Pharmacol.</i> 2012; 25(1): 269–273.
Floccard 2012	Floccard B, Hautin E, Bouillet L. i wsp B. An evidence-based review of the potential role of icatibant in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema type I and II. <i>Core Evid.</i> 2012; 7: 105–114.
Frank 2008	Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 2008; 100 (1 Suppl. 2): S23–29.
Golicki 2009	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. <i>Value Health.</i> 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. Epub 2009 Sep 10
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2010 Jul;120(7-8):276-81
Goodman 2010	Goodman S, Levy R, Wasserman R. i wsp. C1 esterase inhibitor (C1-INH) concentrate in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema: interim results of the treatment of 975 attacks in an ongoing prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 651).
Greve 2011	Greve J, Hoffmann TK, Schuler P. i wsp. Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. <i>Int. J. Dermatol.</i> 2011; 50(10): 1294–1295.

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego

Guichon 2011	Guichon C, Floccard B, Coppéré B. i wsp. One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities. <i>Intensive Care Med.</i> 2011; 37: 1227–1228.
HAE	Strona internetowa Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym Z Obrzękiem Naczynioruchowym, www.hae.org.pl
HAIWG 2014	Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. <i>Allergy.</i> 2014;69: 602–616. doi:10.1111/all.12380
HAS 2008/2012	FIRAZYR 10 mg/mL, solution for injection Box containing 1 syringe of 3 mL (CIP: 387 368-0). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/firazyr__04012012_avis_ct11761.pdf [dostęp: 12.03.2015], FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/firazyr_ct_5904.pdf [dostęp: 12.03.2015]
Helbert 2012	Helbert M, Pang F, Alvarez-Reyes M, et al. A cost- effectiveness comparison of icatibant and c1-esterase inhibitor concentrate for the symptomatic treatment of acute attacks of types I and II hereditary angioedema in the UK setting. <i>Value in Health</i> 2012 15:7 (A513)
International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.</i> 2010;6: 24. doi:10.1186/1710-1492-6-24
Japanese Association for Complement Research 2012	Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. <i>Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.</i> 2012;61: 559–562. doi:10.2332/allergolint.12-RAI-0471
Kawalec 2013	Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. i wsp. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. <i>Pneumonol Alergol Pol.</i> 2013; 81(2): 95–104.
Kiessling 2008	Kiessling PK, Craig T, Levy R. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase II/III dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). <i>Clin. Experimental Immunol.</i> 2008; 154 (Suppl. 1): 143–144, Abstract P220B.
Kiessling 2008 a	Kiessling PK, Levy R, Wasserman RL. i wsp. C1 esterase inhibitor standard therapy for acute attacks of hereditary angioedema: interim analysis of an ongoing, perspective, open label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). <i>Clin. Experimental Immunol.</i> 2008; 154 (Suppl. 1): 143, Abstract P220A.
Konsensus brytyjskich ekspertów 2014	Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. <i>Clin Exp Immunol.</i> 2015; doi:10.1111/cei.12584
Krassilnikova 2010	Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the international, prospective Angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). <i>Expert Rev. Clin. Immunol.</i> 2010; 6: 327–334.
Krause 2010	Krause K, Metz M, Zuberbier T. i wsp. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. <i>J. Dtsch. Dermatol. Ges.</i> 2010; 8(4): 272–274.
Kunschak 1998	Kunschak M, Engl W, Martisch F. i wsp. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. <i>Transfusion.</i> 1998; 38: 540–549.
Levy 2009	Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK. i wsp. C1 inhibitor in the treatment of 789 acute HAE attacks in an ongoing, prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22–24 May 2009, pp. 50.
Li 2013	Li H, Moldovan D, Bernstein J. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute attacks of hereditary angioedema: An open-label study. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2013; 111(5 SUPPL. 1): A92–A93.
Li 2014	Li H, Reshef A, Farkas H. i wsp. Efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema patients with severe attacks. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2014; 113(5 SUPPL.): 1(A5).
Longhurst 2013	Longhurst H, Aberer W, Bouillet L. i wsp. Benefits of Early Administration with Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131 (2): AB33.
Lumry 2011	Lumry WR, Li HH, Levy RJ. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B ₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 2011; 107: 529–537.
Lumry 2011a	Lumry WR, Li HH, Levy RJ. i wsp. Results from fast-3: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks [Abstract]. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2011; 127 (2 Suppl. 1): AB1.
Lumry 2012b	Lumry W, Ritchie B, Bas M. Efficacy of Icatibant in Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE): A Pooled Analysis of Three Phase III Trials. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 821).
Malbran 2008	Malbran A. Successful treatment of 103 attacks of hereditary angioedema (HAE) with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2008; S102 (Abstract 395).
Malbran 2012	Malbran A, Li HH. Efficacy of icatibant for cutaneous and abdominal attacks of type I and II hereditary angioedema: A pooled analysis of three phase III trials. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 823).

Malbrán 2014	Malbrán A, Riedl M, Ritchie B. i wsp. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. <i>Clinical and Experimental Immunology</i> 2014; 177(2): 544–553
Maurer 2013	Maurer M, Aberer W, Bouillet L. i wsp. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. <i>PLoS One</i> . 2013; 8(2): e53773.
Maurer 2013a	Maurer M, Longhurst H, Li HH. i wsp. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant: A comparison of observational data with clinical trial data. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2013; 131(2 SUPPL. 1): AB32.
Maurer 2014	Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: Efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2014; 35(5): 377–381.
Międzynarodowy konsensus na temat wrodzonego i nabytego obrzęku naczynioruchowego o 2012	Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. <i>Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.</i> 2012;109: 395–402. doi:10.1016/j.ana.2012.10.008
Moldovan 2012	Moldovan D, Reshef A, Fabiani J. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2012; 42(6): 929–935.
Muszyńska 2008	Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. <i>Pol Merk Lek.</i> 2008; 145: 94-96.
NCT00097695	Badanie FAST-1: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097695 (luty 2015 rok).
NCT00168103	Badanie kliniczne IMPACT1: NCT00168103, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168103 (luty 2015 rok).
NCT00292981	Badanie kliniczne: NCT00292981 (faza rozszerzona), https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00292981 (luty 2015 rok).
NCT00500656	Badanie FAST-2: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00500656 (luty 2015 rok).
NCT00912093	Badanie FAST-3: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912093 (luty 2015 rok).
NCT00997204	Badanie JE049-3101, 2008-000071-25: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00997204 (luty 2014 rok).
NCT01034969	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034969 (luty 2015 rok).
NCT01386658	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386658 (luty 2015 rok).
NCT01457430	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457430?term=NCT01457430&rank=1 (luty 2015 rok).
NCT02045264	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045264?term=NCT02045264&rank=1 (luty 2015 rok).
Obtułowicz 2007	Obtułowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie <i>Alergologia. Immunologia</i> 2007, tom 4, nr 3-4, 70-73.
Obtułowicz 2010a	Obtułowicz K. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru C1 inhibitora. <i>Problemy diagnostyczne i aktualne zasady leczenia. Alergol. Immunol.</i> 2010 T. 7 nr 3-4, 86-88 .
Obtułowicz 2010b	Obtułowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. <i>Alergologia Immunologia</i> , 2010, 7,3/4.
PBAC 2012	MARCH 2012 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf [dostęp: 12.03.2015]
Reshef 2008	Reshef A, Liebovich I. Icatibant, a new Bradykinin B2 receptor antagonist, for acute hereditary angioedema attacks. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2008; S102 (Abstract 394).
Reshef 2012	Reshef A, Levy R, Craig T. i wsp. Efficacy of Icatibant is Consistent by Attack Frequency and Baseline Severity in the Treatment of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE) Attack. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 822).
Riedl 2008	Riedl M. Icatibant, a selective bradykinin B ₂ receptor antagonist, proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2008; 121: S103 (Abstract 398).
Riedl 2010	Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2010; 125: AB163 (Abstract 642).
Riedl 2013	Riedl MA, Levy RJ, Suez D. i wsp. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: A North American open-label study. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2013; 110(4): 295–299.
Riedl 2013a	Riedl M, Moldovan D, Levy R. i wsp. Recombinant human C1 inhibitor for treatment of acute attacks of hereditary angioedema: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2013; 97(68): 433–434.
Riedl 2014	Riedl MA, Bernstein JA, Li H. i wsp. Recombinant human C1- esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2014; 112(2): 163–169.
Ritchie 2010	Ritchie B, Levy R, Wasserman R. i wsp. Population pharmacokinetics of C1 esterase inhibitor used to treat patients with acute hereditary angioedema attacks in a multicenter, randomized, placebo controlled study (I.M.P.A.C.T.1). <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2010; 125: AB164 (Abstract 645).
Sabharwal 2013	Sabharwal G, Vernon N, Zbrozek A, et al. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United States for hereditary angioedema. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2013 131:2 SUPPL. 1 (AB33)
SEAIC 2011	Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. <i>JInvestigAllergolClinImmunol.</i> 2011;21: 422–441.
Shea 2011	Shea E, Pullman W. Literature review and analysis of efficacy of treatments for acute attacks of hereditary angioedema. <i>Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2011; 66 (Suppl. 94): 417.

-
- SMC 2012** Icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr). SMC No. (476/08). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/icatibant_Firazyr_RESUBMISSION_FINAL_February_2012_amended_060312_for_website.pdf [dostęp: 12.03.2015]
- SNBHW 2011** Hereditary angioedema, SNBHW 2011
- Szczeklik 2014** Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Wyd. Medycyna Praktyczna 2014
- Tilden 2011** Tilden D, Cottrell S, Tocchini L, et al. A modelled economic evaluation of firazyr (icatibant) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults with C1-esterase-inhibitor (C1-INH) deficiency. *Value in Health* 2011 14:7 (A322-A323)
- US Hereditary Angioedema Association (HAEA)** Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. 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: 458–467. doi:10.1016/j.jaip.2013.07.002
- WAO 2012** Craig T., Pursun E.A., Bork K., Bowen T., Boysen H., Farkas H., et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5: 182–199.
- Wasserman 2011** Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK. i wsp. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(1): 62–68.
- Waytes 1996** Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEJM.* 1996; 334: 1630–1634.
- Wiednig 2013** Wiednig M. Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems. *BMJ Case Rep.* 2013.
- Xu 2013** Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS. i wsp. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(4): 395–405.
- Zuraw 2008** Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008; 17: 697–706.
- Zuraw 2010** Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(4): 821–827. – Analiza zbiorcza

13.2. Tabele z charakterystyką opisów przypadków włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Tabela 69. Opisy przypadku, podtyp badania IVD, ocena w skali Grade: niska

Referencja	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
Greve 2011	<p>Pacjent w wieku 61 lat ze zdiagnozowanymi napadami HAE, uczestnik badania o akronimie FAST-2 w okresie marzec 2005–marzec 2008.</p> <p>Schemat podania: Ikatybant s.c.w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu HAE.</p> <p>138/141 (97,9%) napadów obrzęku leczono pojedynczą dawką ikatybantu, natomiast w 3/141 (2,1%) przypadkach wystąpiła konieczność zastosowania podwójnej dawki leku (2 iniekcje s.c.).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> marzec 2005–marzec 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu HAE po 4 h od zastosowania katybantu, - ustąpienie objawów ostrego napadu HAE w co najmniej 50% po upływie 4 h od przyjęcia ikatybantu. - całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu HAE po 24 h od zastosowania ikatybantu, - profil bezpieczeństwa.
Bouillet 2011	<p>Pacjentki ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami HAE typu I.</p> <p>W obu przypadkach dziedziczny obrzęk naczynioruchowy został zdiagnozowany po wystąpieniu pierwszego napadu na podstawie niskiego poziomu C1-INH oraz mutacji genu SERPING1.</p> <p>U jednej z pacjentek stwierdzono dodatkowo chorobę Hashimoto.</p> <p>Schemat podania: Ikatybant s.c. w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu HAE.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - profil bezpieczeństwa.
Guichon 2011	<p>Pacjentka hospitalizowana z powodu szoku, wymiotów oraz ostrego bólu brzucha.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka 30 mg katybantu s.c.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> antykoncepcja oparta na estrogenie</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu HAE w obrębie brzucha.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 1 dzień po hospitalizacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE brzucha, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE brzucha.
Krause 2010	<p>Grupa badana A. Pacjentka ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami HAE typu II.</p> <p>Grupa badana B. Pacjenci z deficytem inhibitora esterazy C1, u których stwierdzono co najmniej 1 napad HAE w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Schemat podania:</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - profil bezpieczeństwa.

	<p>Grupa badana A i B: ikatybant w dawce 30 mg podawany s.c.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak</p>		
Bas 2006	<p>Pacjent ze zdiagnozowanymi napadami HAE typu I, biorący udział w otwartym badaniu klinicznym. U pacjenta stwierdzono dodatkowo nadciśnienie, przewlekły nieżyt żołądka oraz refluks przełykowo-żołądkowy.</p> <p>Schemat podania: ikatybant w dawce 30 mg podawany s.c.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> po 8 miesiącach po rozpoczęciu terapii ikatybantem dołączono leczenie danazolem, które miało na celu zwiększenie produkcji inh bitora C1. Danazol 600 mg/dzień Przed rozpoczęciem terapii ikatybantem u pacjenta stwierdzono spadek częstości występowania ostrych napadów po wdrożeniu terapii związanej z nieżytem żołądka. Hydrochlorotazyd 25 mg/dzień Werapamil 160 mg/dzień</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE, - czas od przyjęcia ikatybantu do opuszczenia szpitala, - czas od przyjęcia koncentratu C1-INH do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu HAE, - profil bezpieczeństwa.
Bork 2010	<p>Pacjenci ze zdiagnozowanymi napadami HAE, N= 10</p> <p>Schemat podania: ikatybant w dawce 30 mg podawany s.c.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - całkowity czas trwania ostrego napadu HAE, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu HAE, - profil bezpieczeństwa.
Firinu 2012	<p>Pacjentka ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami HAE brzucha na podstawie niskiego poziomu C1-INH oraz niskiej aktywności antygenu C4.</p> <p>Dodatkowo u pacjentki stwierdzono nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Schemat podania: Ikatybant s.c. w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu HAE.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> <i>mesylan doksazosyny.</i></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE od marca 2010 roku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1998–październik 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu HAE (całkowity czas trwania napadu), - profil bezpieczeństwa.
Bouillet 2009	<p>Pacjentki ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami HAE typu III brzucha (pacjentka 1 i 3) oraz brzucha i twarzy (pacjentka 2).</p> <p>U pacjentek stwierdzono umiarkowanie niską aktywność C1-INH</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE, - czasu od podania katybantu do całkowitego ustąpienia symptomów

w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

	<p>podczas przyjmowania doustnej antykoncepcji opartej na estrogenie lub podczas ciąży. Objawy te ustępowały po przerwaniu stosowania tabletek po porodzie.</p> <p>U pacjentek poziom białka C1-INH i C4 był w normie oraz u żadnej z pacjentek nie stwierdzono mutacji genu SERPING1. Jedynie u pacjentki 1. występowała mutacja genu F12.</p> <p>Schemat podania: Ikatybant s.c. w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu HAE.</p> <p>Terapie dodatkowe: pacjentka 2 poddana była terapii profilaktycznej kwasem traneksamowym, natomiast pacjentka 3 danazolem.</p>	<p>HAE.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<p>ostrego napadu HAE, - profil bezpieczeństwa.</p>
Wiedni 2013	<p>Pacjenci ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami HAE typu I.</p> <p>Schemat podania: Ikatybant s.c. Obaj pacjenci przeszli szkolenie w zakresie samo iniekcji ikatybantu.</p>	<p>Okres leczenia: lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu HAE.</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata.</p>	<p>- czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów napadu, - czasu do całkowitego ustąpienia symptomów napadu, - profil bezpieczeństwa.</p>

13.3. Tabele z wynikami analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla badań o niższej wiarygodności.

Tabela 70. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ikatybantu we wnioskowanym wskazaniu.

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej		
Referencja	Wyniki	WNIOSKI
Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta	<p>SKUTECZNOŚĆ KLICZNI</p> <p>[Redacted]</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>[Redacted]</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Banerji 2010 <u>Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku:</u> redukcja obrzęku o ponad 30% w kolejnych atakach (≥10 pacjentów): 1-2 h,</p>	<p>Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w HAE. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>

redukcja obrzęku o ponad 90% w kolejnych atakach: 10 h.

Odsetek odpowiedzi na leczenie: 72,7-90,9%.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden nie zrezygnował z udziału w badaniu.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Malbran 2008

*(przedstawiono jedynie dla pacjentów z **atakami obrzęków krtaniowych**, którzy byli leczeni w ramach fazy otwartej)*

U 26 pacjentów wystąpiło 37 przypadków **ataków obrzęków krtani**.

Zaobserwowano szybką poprawę w zakresie złagodzenia lub braku nasilenia objawów w przypadku większości (84%) występujących ataków już po 4 h od podania katybantu.

Wszystkie objawy ustąpiły w ciągu 24 h od podania analizowanego leku.

Mediana czasu do wystąpienia oznak poprawy objawów ataku obrzęku: 0,3-1,2 h.

Mediana czasu do wystąpienia widocznej poprawy objawów obrzęku (w ocenie badaczy): 1 godzina.

Mediana czasu do wystąpienia ogólnej poprawy dla pacjenta (w ocenie badaczy): 0,8 h.

Okolo 89% wszystkich ataków (zarówno z badania RCT, jak i jego bazy otwartej) ustąpiło po podaniu 1 zastrzyku ikatybantu, 10% ustąpiło po podaniu dwóch zastrzyków, 1 ty ko 1% po podaniu trzech zastrzyków.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wszyscy pacjenci doświadczyli łagodnych, przemijających działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, które ustępowały samoistnie bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Subanaliza kontynuacji badania o akronimie FAST-1 Malbran 2008

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Ogółem u 19 pacjentów wziętych pod uwagę w subanalizie kontynuacji badania o akronimie FAST-1 wystąpiły 103 ataki HAE o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (średnia 5,4 ataków/pacjenta; zakres 1-15).

Czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów (ogółem dla wszystkich ataków, bez względu na ich lokalizację) $40,4 \pm 35,3$ minuty.

W przypadku jednego ataku (1%) druga dawka ikatybantu została podana w 6 h w związku z uzyskaniem niewystarczającej odpowiedzi na pierwszą dawkę.

Po 48 h od podania katybantu, 13 przypadków ataków (12,7%) uległo pogorszeniu, z których 6 (5,8%) uległo poprawie po podaniu drugiej dawki katybantu a 7 przypadków ustąpiło samoistnie bez konieczności podania dalszego leczenia.

Porównując w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS) wyniki dotyczące bólu brzusznego uległy poprawie w ciągu godziny od zastosowania leczenia ($23,7 \pm 12,5$ mm, n=50) względem wyn ków początkowych ($55,7 \pm 20,2$ mm, n=50), $p < 0,001$.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Występujące działania niepożądane były ograniczone do łagodnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (świąd oraz opóźniony ból miejscowy), które ustępowały samoistnie. Nie raportowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Bas 2013

Czas (h) do ustąpienia pierwszych objawów ataku; mediana [95% CI]:

Dla 1 ataku: N=11; 1,0 [1,0; 2,5], dla 2 ataku: N=48; 2,0 [1,5; 2,5], dla 3 ataku: N=36; 1,8 [1,0; 2,5], dla 4 ataku: N=31; 1,5 [1,0; 2,5], dla 5 ataku: N=21; 1,3 [1,0; 2,0], dla 6 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 2,3], dla 7 ataku: N=16; 1,5 [1,0; 3,6], dla 8 ataku: N=14; 1,2 [1,0; 2,5], dla 9 ataku: N=12; 1,3 [1,0; 2,0], dla 10 ataku: N=11; 1,5 [1,0; 9,0]

Czas (h) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku; mediana [95% CI]:

Dla 1 ataku: N=13; 8,0 [4,0; 8,1], dla 2 ataku: N=55; 10,0 [3,6; 29,0], dla 3 ataku: N=40; 16,8 [6,0; 36,0], dla 4 ataku: N=35; 12,4 [5,0; 38,3], dla 5 ataku: N=23; 26,6 [2,5; 72,2], dla 6 ataku: N=21; 5,5 [3,2; bd.], dla 7 ataku: N=16; 4,7 [1,6; 15,0], dla 8 ataku: N=14; 55,0 [3,0; 55,0], dla 9 ataku: N=12; 5,1 [2,5; 18,2], dla 10 ataku: N=12; 5,9 [3,0; bd.]

Czas (h) do poprawy pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku; mediana [95% CI]:

Dla 1 ataku: N=20; 0,5 [0,2; 1,0], dla 2 ataku: N=63; 0,6 [0,4; 0,7], dla 3 ataku: N=44; 0,6 [0,4; 0,8], dla 4 ataku: N=38; 0,7 [0,4; 1,0], dla 5 ataku: N=29; 0,5 [0,4;

	<p>0,8], dla 6 ataku: N=23; 0,4 [0,3; 0,5], dla 7 ataku: N=18; 0,4 [0,3; 0,7], dla 8 ataku: N=15; 0,4 [0,3; 0,6], dla 9 ataku: N=15; 0,8 [0,4; 1,0], dla 10 ataku: N=14; 0,4 [0,3; 0,9]</p> <p>Czas (h) do ustąpienia objawów ataku; mediana [95% CI] (analiza post hoc): Ogółem: N=63; 2,0 [1,5; 2,5], dla 1 ataku: N=24; 1,9 [1,0; 3,1], dla 2 ataku: N=24; 1,5 [1,0; 2,5], dla 3 ataku: N=24; 2,0 [1,0; 2,5], dla 4 ataku: N=26; 1,7 [1,3; 2,5], dla 5 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 3,5]</p> <p>Czas (h) do ustąpienia pierwszych objawów ataku; mediana [95% CI] (analiza post hoc): Ogółem: N=63; 2,0 [1,5; 2,7], dla 1 ataku: N=24; 2,5 [1,5; 3,1], dla 2 ataku: N=24; 1,1 [1,0; 2,0], dla 3 ataku: N=24; 1,2 [1,0; 2,3], dla 4 ataku: N=26; 1,5 [1,0; 2,3], dla 5 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 2,3]</p> <p>Czas (h) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku; mediana [95% CI] (analiza post hoc): Ogółem: N=64; 10,0 [5,0; 31,5], dla 1 ataku: N=24; 5,0 [3,0; 34,0], dla 2 ataku: N=24; 6,3 [3,0; 36,8], dla 3 ataku: N=24; 14,9 [4,0; 48,1], dla 4 ataku: N=26; 26,6 [12,4; bd.], dla 5 ataku: N=19; 5,5 [2,5; 72,2]</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Jakiegokolwiek działania niepożądane; n (%): Dla 1 ataku: N=26; 11 (42,3%), dla 2 ataku: N=26; 7 (26,9%), dla 3 ataku: N=26; 10 (38,5%), dla 4 ataku: N=26; 5 (19,2%), dla 5 ataku: N=26; 7 (26,9%)</p> <p>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%): Dla 1 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 2 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 3 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 4 ataku: N=26; 0, dla 5 ataku: N=26; 1 (3,8%)</p> <p>Poważne działania niepożądane: nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p>	
<p>Bas 2013 Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLICZNI Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [h]: 0,8 dla pierwszego ataku, 0,7 dla drugiego (44 osób), 0,8 dla trzeciego (25 osoby) ataku, 1,5 dla czwartego (19 osób), 2,6 dla piątego (3 osoby) leczonego ataku. Mediana czasu do wystąpienia istotnie klinicznej poprawy [h]: 2,0 dla pierwszego ataku, 2,0 dla drugiego (38 osób) ataku, 2,5 dla trzeciego (23 osoby) ataku, 2,3 dla czwartego (14 osób), 2,5 dla piątego (10 osób) leczonego ataku. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku: 10,0 dla pierwszego ataku, 6,0 dla (44 osoby) ataku, 10,0 dla trzeciego (25 osób) ataku, 6,1 dla czwartego (17 osób), 22,0 dla piątego (11 osób) leczonego ataku. Jakość życia: 25 pacjentów (67,6%) było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z zastosowanego leczenia (ikatybantem) w porównaniu do wcześniejszego leczenia ataków obrzęku w HAE. Ogółem 35 chorych (94,6%) zadeklarowało chęć lub kontynuację leczenia ikatybantem po zakończeniu badania.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Jakiegokolwiek działania niepożądane; n (%): Dla 1 ataku: N=11; 6 (54,5%), dla 2 ataku: N=11; 4 (36,4%), dla 3 ataku: N=11; 3 (27,3%), dla 4 ataku: N=11; 2 (18,2%), dla 5 ataku: N=11; 3 (27,3%)</p> <p>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%): Dla 1 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 2 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 3 ataku: N=11; 0, dla 4 ataku: N=11; 0, dla 5 ataku: N=11; 1 (9,1%),</p> <p>Poważne działania niepożądane: nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Dla 1 ataku: N=11; 0, dla 2 ataku: N=11; 0, dla 3 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 4 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 5 ataku: N=11; 1 (9,1%)</p>	<p>Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w HAE. Około 90% ataków obrzęku naczynioruchowego wymagało pojedynczego podania ikatybantu w formie iniekcji, za wyjątkiem ki ku przypadków ataków (0,3%), które wymagały podania drugiej dawki ikatybantu, która prowadziła do całkowitego ustąpienia ataku obrzęku naczynioruchowego.</p>
<p>Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta</p>	<p>Wyniki przedstawiono jedynie dla pacjentów z atakami obrzęków krtaniowych, którzy byli leczeni w ramach fazy otwartej. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Mediana czasu do wystąpienia poprawy – 50% redukcji objawów obrzęku [h]: 2,0 [1,3; 3,5]. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [h]: w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,8 [1,5; 2,5]; w ocenie pacjenta: 0,7 [0,5; 0,8]; w ocenie badacza: 0,8 [0,5; 1,1]. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku [h]: 6,0 [2,2; 24,3]. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [h] w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku: w ocenie pacjenta: 2,3 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 2,1]. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku ataku krtaniowego [h] w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku: w ocenie pacjenta: 2,1 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 3,0]; w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,0 [1,0; 1,5].</p>	<p>Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w HAE.</p>

	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak danych.	
Badanie bez grupy kontrolnej		
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	
Reshef 2008 (opisane w oparciu o doniesienie konferencyjne)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Średni czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku - obrzęk brzucha (liczba przypadków 25): 40,6 minut (SD 18,36, przedział 19-90). Średni czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku - obrzęk skóry i narządów (liczba przypadków 25): 58 minut (SD 26,5, przedział 15-150). 50% redukcji objawów obrzęku: bólu brzucha – po 80 minutach, nudności – po 70 minutach, obrzęków obwodowych – po 165 minutach.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Poza bólem miejscowym w miejscu wstrzyknięcia (ból skóry) nie raportowano żadnych istotnych działań niepożądanych.</p>	Na podstawie wyników badania bez grupy kontrolnej potwierdzono skuteczność katybantu w zaostrzonych przypadkach obrzęku naczynioruchowego, gwałtownie zmniejszając nasilenie objawów obrzęku (szczególnie podczas ataków dotyczących lokalizacji brzusznej czy krtani). Ponadto, leczenie ikatybantem jest dobrze tolerowane przez pacjentów go otrzymujących.
Farkas 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas od podania ikatybantu do poprawy objawów napadów HAE, mediana: skóry: 0,83 h (zakres: 0,25-0,85); górnych drogach oddechowych: 0,50 h (zakres 0,42-1,00); brzucha: 0,57 h (zakres: 0,25-3,25). Czas od podania ikatybantu do ustąpienia objawów napadów HAE, mediana: skóry: 10,00 h (zakres: 6,50-19,50); górnych drogach oddechowych: 6,08 h (zakres 4,00-6,75); brzucha: 5,65 h (zakres: 3,25-24,33). Analiza statystyczna czasu pomiędzy wystąpieniem napadu a podaniem katybantu nie wykazała istotnego efektu dotyczącego czasu potrzebnego do rozpoczęcia poprawy objawów ($p=0,24$) czy czasu niezbędnego do całkowitego ustąpienia objawów ($p=0,65$). W przypadku większości napadów pacjenci w subiektywnej ocenie stwierdzili poprawę stanu po upływie 4 h od przyjęcia katybantu o co najmniej 1 stopień w porównaniu do wartości podanej przed przyjęciem leku, jedynie pacjent, u którego doszło do napadu HAE brzucha i skóry brzucha ocenił, iż jego stan pozostawał bez zmian w tym okresie czasu. Nawrót napadu HAE, definiowanego jako nowy napad, który wystąpił w ciągu 48 h w innej lokalizacji odnotowano u 2 pacjentów: Pacjent nr 4 pierwotnie doświadczył napadu brzuszno-skórnego, którego objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 h po zastosowaniu ikatybantu, jednak po upływie 36 h doszło do rozwoju łagodnego, wielomiejscowego obrzęku skórno-słuznicowego, który ustąpił spontanicznie po upływie kolejnych 24 h bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. Pacjentka nr 5 pierwotnie doświadczyła skórno-słuznicowego napadu zlokalizowanego w ramieniu, którego objawy ustąpiły po upływie 10 h po przyjęciu ikatybantu, następnie w ciągu 24 h u pacjentki doszło do rozwoju kolejnego, wielomiejscowego obrzęku o umiarkowanym stopniu ciężkości. Pacjentce podano 500 IU koncentratu inhibitora C1. Objawy ustąpiły, jednak znacznie wolniej niż zazwyczaj (48 h do całkowitego ustąpienia objawów).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich 9 pacjentów doszło do wystąpienia działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku takich, jak: obrzęk, pieczenie, świąd, uczucie ciepła oraz ból. Większość z nich cechowała się łagodnym przebiegiem i ustąpiła w ciągu 4-6 h bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. Nie stwierdzono żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem samego ikatybantu.</p>	Przedstawione powyżej wyniki potwierdzają skuteczność katybantu podawanego w domu (bez konieczności wizyty w szpitalu) w leczeniu objawowym napadów HAE. Nie stwierdzono również 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. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość zaadministrowania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków

		naczynioruchowych.
Bork 2007	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów napadu HAE</u>, mediana: grupa 1: 1,50 h, grupa 2: 1,42 h, grupa 3: 1,13 h, grupa 4: 0,58 h, grupa 5: 0,45 h.</p> <p><u>Czas do rozpoczęcia poprawy symptomów ostrego napadu HAE podczas terapii ikatybantem dla wszystkich 5 grup</u>, średnia (SD): 1,16 (0,95) h.</p> <p><u>Zmiana nasilenia ciężkości objawów napadów HAE ocenianych przy użyciu skali VAS po upływie 4 h po przyjęciu ikatybantu względem wartości początkowej</u>, średnia: grupa 1: 5,31 cm, grupa 2: 1,92 cm, grupa 3: 5,61 cm, grupa 4: 3,15 cm, grupa 5: 4,31 cm.</p> <p><u>Zmiany nasilenia ciężkości objawów napadów HAE ocenianych przy użyciu skali VAS po upływie 4 h po przyjęciu ikatybantu względem wartości początkowej, dla wszystkich pacjentów</u>, mediana (95% CI): 4,11 (1,72; 6,07); p< 0,01.</p> <p><u>Czas od rozpoczęcia do zakończenia napadu HAE w trakcie terapii katybantem</u>, średnia (SD): 13,1 (11,8) h</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku 12/20 napadów (11/15 pacjentów) czas do zakończenia napadu definiowano, jako czas do wystąpienia minimalnego obrzęku.</p> <p><u>Czas od wystąpienia maksymalnego skórno obrzęku naczyń naczynioruchowych do ustąpienia jego objawów (lub obecności minimalnego obrzęku)</u>: 13,9 (SD: 12,3; zakres: 1,5-45,2) h</p> <p>W przypadku wszystkich pacjentów doświadczających napadów HAE brzucha stwierdzono wyraźne oraz bardzo szybkie działanie ikatybantu niezależnie od formy i dawki leku.</p> <p>U 4 pacjentów doszło do wystąpienia 5 nawrotów napadów HAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku 1 pacjenta, u którego wystąpiły 2 napady HAE doszło do 2 nawrotów napadu bólu brzucha po kolejno 14 i 17 h po przyjęciu katybantu. u 1 pacjenta doszło do wystąpienia łagodnego nawrotu napadu wielomiejscowego obrzęku skóry oraz bólu brzucha po 20 h po przyjęciu ikatybantu, u 1 pacjenta ze skórny oraz brzuszny napadem obrzęku doszło do wystąpienia nowego napadu obrzęku skórno po 20 h po przyjęciu ikatybantu, u 1 pacjenta po 27 h po przyjęciu ikatybantu doszło do wystąpienia powtórnego napadu obrzęku lewej stopy. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>u wszystkich pacjentów, u których zastosowano ikatybant w formie iniekcji podskórnej odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z miejscem podania takich, jak: swędzenie, pokrzywka, zaczerwienienie oraz łagodny piekący ból. Ból utrzymywał się do kilku minut, swędzenie oraz pokrzywka do kilku h, natomiast zaczerwienienie znikło w ciągu 24 h po iniekcji. Wszystkie wymienione działania niepożądane ustępowały samoistnie, bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.</p> <p>U żadnego pacjenta nie stwierdzono działań niepożądanych w stopniu ciężkości sugerującym konieczność przerwania terapii katybantem.</p> <p>U 1 pacjenta wystąpił ból głowy w umiarkowanym stopniu ciężkości po ponad 4 h po przyjęciu katybantu w formie wlewu dożylnego.</p> <p>Nie stwierdzono innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu czy podrażnień skóry w grupie pacjentów przyjmujących lek w formie wlewu dożylnego.</p> <p>U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.</p>	Średni czas do wystąpienia ulgi związanej z objawami HAE podczas terapii ikatybantem wyniósł 1,16 h. W przypadku nie zastosowania żadnej terapii czas ten wydłużył się do 42,01 h, zatem zastosowanie terapii przy użyciu ikatybantu spowodowało redukcję czasu reakcji o 97%. Na tej podstawie można wysunąć wniosek o wysokiej skuteczności leku w terapii objawowej napadów HAE.
Maurer 2013 Maurer 2014 NCT01034969	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas trwania objawów ataku (h)</u>: <1 h: 6,1 vs ≥1 h: 16,8 <2 h: 7,2 vs ≥2 h: 20,2</p> <p><u>Czas do ustąpienia objawów ataku (h)</u>: <1 h: 5,8 vs ≥1 h: 8,8</p> <p><u>Zmniejszenie średniego czasu trwania ataku (h)</u>: <1 h: 7,2 vs ≥2 h: 20,2 <5 h: 8,0 vs ≥5 h: 23,5</p>	Zastosowanie ikatybantu zwłaszcza w ciągu pierwszej h od ataku istotnie skraca czas trwania ataku i czas do ustąpienia objawów ataku.
Aberer 2013	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA	Pacjenci po odpowiednim

Aberer 2014 NCT00997204	<p><u>Mediana czasu (h) do podania kатыbantu w wyniku ataku:</u> „faza naive” N=22; 6,5 [1,5; 51,3], faza samo iniekcji N=97; 5,0 [0,0; 47,0]</p> <p><u>Mediana czasu (h) od podania leku do pogorszenia/nawrotu:</u> „faza naive” N=22; 24,0 [15,6; 44,5], faza samo iniekcji N=97; 14,0 [0,5; 26,8]</p> <p><u>Nawrót lub nasilenie objawów HAE należało do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych:</u> „faza naive” N=6 (27,3%), faza samo iniekcji N=22 (22,7%).</p> <p><u>Zastosowanie leczenia ratunkowego:</u> „faza naive” N=2, faza samo iniekcji N=13.</p> <p>Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie.</p>	przeszkoleniu byli w stanie rozpoznać i podjąć decyzję kiedy należy podać kатыbant w przypadku ataku HAE.
Maurer 2013a (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> badanie IOS: N=83; 2,17 vs badanie FAST-3: N=43; 6,45</p> <p><u>Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów (h):</u> badanie IOS: N=87; 4,25 vs badanie FAST-3: N=43; 8,00</p> <p><u>Czas trwania objawów ataku (h):</u> badanie IOS: N=78; 13,25 vs badanie FAST-3: N=43; 16,92</p>	Wyniki oparte na danych z rejestru wykazały, że ikatybant przyczynia się do skrócenia czasu trwania ataku i czasu do ustąpienia objawów ataku.
Boccon-Gibod 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas do wystąpienia ataku i podanie ikatybantu poprzez samoiniekcję (h):</u> 2 [5 min; 72]</p> <p><u>Czas do pierwszego ustąpienia objawów ataku (minuty):</u> HAE typ I: N=21; 15 [5; 120] HAE typ II: N=19; 40 [8; 12 h]</p> <p><u>Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku:</u> HAE typ I: N=11; 5 [15 min; 48] HAE typ II: N=17; 24 [15 min; 96]</p> <p><u>Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego:</u> 78% chorych na HAE typ I i 62,5% chorych na HAE typ II wymagało zastosowania 1 dawki leku.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania (tzn: rumień, obrzęk, swędzenie) – N=14.</p>	Zastosowanie auto iniekcji przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE, dając im większe poczucie bezpieczeństwa. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość zaadministrowania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.
Campos 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas (minuty) do ustąpienia objawów. zakres, n/N (%):</u> 5–10, 5/24 (20,8%); 10–20 5/24 (20,8%); 20–30, 8/24 (33,4%); 30–60, 5/24 (20,8%); 2 h 1/24 (4,3%).</p> <p><u>Czas (h) do całkowitego ustąpienia objawów ataku (zakres):</u> 4,3–33,4</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu podania (zaczerwienie N=15, świąd N=3, brak objawów N=6).</p>	Miejscowe działania niepożądane obserwowano u 75% pacjentów. Zastosowanie ikatybantu wiązało się z natychmiastową odpowiedzią na leczenie. Profil bezpieczeństwa okazał się akceptowalny.
Longhurst 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas trwania objawów ataku (h):</u> <1 h: 6,1 vs ≥1 h: 16,8</p> <p><u>Czas do ustąpienia objawów ataku (h):</u> <1 h: 5,8 vs ≥1 h: 8,8</p>	Zastosowanie auto iniekcji przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE. Dane z badania obserwacyjnego wskazują, że wczesne leczenie

	<u>Zmniejszenie średniego czasu trwania ataku (h):</u> <1 h: 7,2 vs ≥2 h: 20,2 <5 h: 8,0 vs ≥5 h: 23,5	ikatybantem skraca czas trwania ataków i czas do ataku ustąpienia objawów ataku.
Bouillet 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Mediana czasu (h) do pierwszego zastrzyku z zastosowaniem ikatybantu wyniosła 3,00 [0,17; 76,00] (n=18; 28 ataków) w przypadku chorych z HAE typu III oraz 1,25 [0,00; 120,00] (n=597, 230 ataków) wśród chorych z typem I/II. Mediana czasu (h) całkowitego ustąpienia ataku w grupie chorych z HAE typu III (n=13; 17 ataków) była dłuższa w porównaniu z chorymi z HAE typu I/II (n=92; 241 ataków) (odpowiednio: 11,50 [1,00; 146, 50] vs 3,50 [0,17; 60,00]; p<0,001). Długość trwania ataku (h) w grupie z HAE typu III (n=9; 14 ataków) wyniosła 30,75 [2,08; 148,00] w porównaniu do grupy chorych z typem I/II (n=81; 220 ataków) 8,63 [0,50; 134,00] Pacjenci dokonujący autoinfekcji otrzymali znacznie szybciej lek (ikatybant) w porównaniu do chorych, którym lek podawali profesjonaliści: odpowiednio 2,25 vs 7,00 h; p<0,046.	Ikatybant okazał się lekiem skutecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE. Co więcej pacjenci dokonujący samo iniekcji otrzymują znacznie szybciej lek niż w przypadku podania przez profesjonalistów medycznych.
Opisy przypadków		
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	
Greve 2011	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas od podania ikatybantu do pierwszej poprawy objawów napadu HAE: obrzęk krtani: 27 ± 3 minuty, obrzęk brzucha: 57 ± 4 minuty, obrzęk skóry i brzucha: 54 ± 5 minut. Całkowite ustąpienie objawów po 4 h od przyjęcia ikatybantu stwierdzono w przypadku 40/141 (28,4%) napadów HAE. Ustąpienie objawów po 4 h od przyjęcia katybantu oceniane jako 50% ulga dotyczyła 79/141 (56,0%) napadów HAE. Całkowite ustąpienie objawów po 24 h od przyjęcia katybantu stwierdzono w przypadku 138/141 (97,9%) napadów HAE. Czas do ustąpienia objawów napadu HAE, mediana: 15,7 h. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie stwierdzono żadnych zaburzeń w wynikach wskaźników laboratoryjnych zarówno przed jak i po terapii katybantem, jak również nie odnotowano żadnego ogólnoustrojowego czy związanego z układem sercowo-naczyniowym działania niepożądanego. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji, jakie zaobserwowano u pacjenta to zaczerwienienie oraz świąd ustąpiły samoistnie bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii po upływie 1–2 h od iniekcji.	Ikatybant okazał się lekiem skutecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE. Należy również dodać, iż w trakcie 3 lat trwania badania klinicznego skuteczność leku nie osłabiła się, zatem może on być stosowany w terapii długoterminowej. Nieliczne działania niepożądane, związane z miejscem padania leku mają charakter łagodny i ustępują samoistnie bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.
Bouillet 2011	U pacjentek stwierdzono 4 ostre napady HAE brzucha (po 2 napady u każdej pacjentki), podczas których zastosowano ikatybant w dawce 30 mg. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu HAE brzucha: 15–30 minut. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu HAE brzucha: 3 h. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U pacjentek stwierdzono jedynie świąd oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji, poza tymi działaniami niepożądanymi lek był bardzo dobrze tolerowany.	Obie pacjentki zrezygnowały z terapii koncentratem C1-INH i przeszły na leczenie objawowe symptomów napadu obrzęku przy użyciu 30 mg ikatybantu stosowanego podskórnym. Terapia długoterminowa nie wykazała obniżenia skuteczności ikatybantu, co miało miejsce podczas leczenia przy użyciu

		koncentratu C1-INH i wymagało okresowego zwiększania dawek leku. Dodatkowo wykazano, iż ikatybant jest lekiem dobrze tolerowanym.
Guichon 2011	U pacjentki wykonano badania diagnostyczne w tym tomografie komputerową, wykluczono krwotok oraz alergię pokarmową w momencie pogorszenia stanu wywołanego środkami antykoncepcyjnymi opartymi na estrogenie stwierdzono HAE brzucha. Pacjentce podano katybant, który w ciągu 30 minut od iniekcji spowodował poprawę objawów. W ciągu 1 h po przyjęciu leków u pacjentki stwierdzono całkowite ustąpienie objawów obrzęku. Pacjentka opuściła szpital dzień później. Po zmianie środków antykoncepcyjnych napady dziedzicznego obrzęku już się nie powtórzyły.	Ikatybant jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE typu III.
Krause 2010	<p>SYTUACJA A I zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczynioruchowego typu II brzucha SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Pół godziny po przyjęciu ikatybantu stwierdzono całkowite ustąpienie bólu, obecność lekkich zawrotów głowy, nudności i zmęczenia. Objawy te całkowicie ustąpiły w ciągu 4 h po przyjęciu leku. Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego brzucha nastąpiło w ciągu 12 h po przyjęciu ikatybantu. Na wizycie kontrolnej następnego dnia nie stwierdzono obecności żadnych objawów rozległego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U pacjentki nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem łagodnego zaczerwienienia w miejscu iniekcji, które ustąpiło samoistnie w krótkim okresie czasu.</p> <p>II zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczynioruchowego typu II szyi, brody i ust SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego szyi, brody i ust nastąpiło w ciągu 2 h po przyjęciu ikatybantu.</p> <p>SYTUACJA B SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu HAE: 10–120 minut (mediana: 30 minut). Czas od podania ikatybantu do wystąpienia istotnej statystycznie poprawy symptomów ostrego napadu HAE: 0,5–18 h (mediana: 1 godzina).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich 5 pacjentów stwierdzono zaczerwienienie oraz pieczenie w miejscu iniekcji w co najwyżej łagodnym stopniu ciężkości. U 1 pacjenta stwierdzono ból, lekki obrzęk w miejscu iniekcji oraz krótkotrwałe zawroty głowy. Objawy te początkowo oceniono jako ostre, jednak w ciągu godziny po wykonaniu iniekcji były niewyczuwalne. Należy dodać, iż pacjent ten jako jedyny zaaplikował sobie lek sam.</p>	Zarówno w sytuacji A jak i B ikatybant okazał się lekiem skutecznym oraz bezpiecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE bez względu na jego lokalizację.
Bas 2006	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Terapia ikatybantem skutkowała u pacjenta szybkim ustąpieniem objawów ostrego napadu HAE. Przypadek obrzęku krtani charakteryzował się utratą głosu, dusznościami oraz trudnościami przetykania, pogarszającymi się w ciągu 2 h od rozpoczęcia napadu, które doprowadziły do rozwoju obrzęku obejmującego górne drogi oddechowe. Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia istotnej poprawy symptomów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego górnych dróg oddechowych: 1–2 h. Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego górnych dróg oddechowych: 3–4 h. Czas od przyjęcia ikatybantu do opuszczenia szpitala: 6 h. Czas od przyjęcia koncentratu C1-INH do wystąpienia całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego górnych dróg oddechowych: około 12 h.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Lek był dobrze tolerowany. Stwierdzono jedynie podrażnienie, uczucie pieczenia oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji. Uczucie pieczenia skóry w miejscu</p>	Ikatybant okazał się lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii objawowej ostrych napadów HAE typu I niezależnie od jego lokalizacji. Dodatkowo autorzy opracowania podkreślają, iż sposób podania leku (iniekcja podskórna) może znacznie poprawić jakość życia pacjentów, którzy po

	iniekcji trwało około 10–20 sekund, natomiast zaczerwienienie ustąpiło w ciągu 4 h od podania leku.	przeszkoleniu mogliby samodzielnie stosować lek.
Bork 2010	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego, średnia: <i>obrzęk brzucha</i>: po podaniu ikatybantu: $30 \pm 16,4$ minuty, brak leczenia: $26,2 \pm 9,2$ h, <i>obrzęk skóry</i>: po podaniu ikatybantu: $41,3 \pm 14,4$ minuty, brak leczenia: $46,6 \pm 14,7$ h. Całkowity czas trwania ataku, średnia: <i>obrzęk brzucha</i>: po przyjęciu ikatybantu: $18,8 \pm 21,4$ h, brak leczenia: $79 \pm 44,3$ h, <i>obrzęk skóry</i>: po przyjęciu katybantu: $16,1 \pm 14,2$ h, brak leczenia: $81 \pm 16,9$ h. U 1 pacjenta stwierdzono nawrót obrzęku naczynioruchowego brzucha po 6 h po przyjęciu katybantu.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Odnotowane działania niepożądane związane z miejscem podania leku ustąpiły bez konieczności zastosowania dodatkowego leczenia.</p>	Ikatybant jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii objawowej ostrych napadów HAE, co znalazło potwierdzenie w codziennej praktyce klinicznej.
Friniu 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W ciągu 15 minut od przyjęcia ikatybantu stwierdzono poprawę takich objawów jak duszności, nudności i ból brzucha. W okresie tym utrzymywał się jednak obrzęk kończyny. Po 30 minutach zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów niewydolności górnych dróg oddechowych. Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku nastąpiło po 3 h od przyjęcia ikatybantu. Dodatkowo wykonane następnego dnia po przyjęciu leku badania potwierdziły zanik obrzęku ścianek jelita oraz płynów w okolicach miednicy. Długość ostrych napadów obrzęków skórnych oraz brzusznych w trakcie terapii koncentratem C1-INH wynosiła 36 h, natomiast przy braku terapii 72 h. W okresie obserwacji stwierdzono u pacjentki 46% redukcję częstości występowania ostrych napadów HAE po wprowadzeniu terapii ikatybantem (2,26 napady/miesiąc)</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U pacjentki nie stwierdzono obecności żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii przy użyciu 30 mg ikatybantu w formie iniekcji podskórnej za wyjątkiem działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku, które ustępowały samoistnie w okresie krótszym niż 1 godzina od przyjęcia leku.</p>	Ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej w trakcie ostrego napadu HAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym mesylnanem doksazosyny jest lekiem skutecznym i cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.
Bouillet 2009	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Pacjentka 1: Czas do pierwszej poprawy objawów ostrego napadu HAE typu III brzucha po przyjęciu 30 mg katybantu: 30 minut. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu HAE typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 1 godzina. Pacjentka 2: Pacjentka doświadczyła ostrego napadu HAE typu III brzucha oraz twarzy. Zwiększenie dawki kwasu traneksamowego nie przyniosło efektu, dlatego pacjentce podano 30 mg katybantu w formie iniekcji podskórnej. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu HAE typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 2 h. Pacjentka 3: Czas do ustąpienia objawów ostrego napadu HAE typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 30 minut. Po 6 h po przyjęciu pierwszej dawki ikatybantu u pacjentki doszło do nawrotu ostrego napadu obrzęku, który wymagał podania kolejnej dawki leku, który spowodował natychmiastowe ustąpienie objawów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich 3 pacjentek stwierdzono obecność zaczerwienienia w miejscu podania leku. Działanie niepożądane miało charakter przemijający i nie wymagało zastosowania dodatkowej terapii. Nie odnotowano innych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ikatybantu w formie iniekcji podskórnej.</p>	Ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej jest lekiem skutecznym i cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE typu III u dorosłych pacjentów.
Wiednig 2013	<p>Okres obserwacji: 2 lata.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia wyniosła w przypadku pierwszego pacjenta 30 minut i drugiego 2,5 h. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów wyniosła w przypadku pierwszego pacjenta 2 h i drugiego 5,5 h</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>	Stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg podawany w formie auto iniekcji podskórnej u chorych z HAE (typ I) i słabym dostępem

	U wszystkich 2 pacjentów stwierdzono łagodne zaczerwienienia, pieczenia i świąd w miejscu podania leku. Działania niepożądane ustąpiły po 4 h.	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		zynym jest skuteczne.
--	--	-----------------------

13.4. Zmiany wprowadzone w makrze „CommandButton4_Click”, arkusz „Wyniki BIA”.

Wiersz	Było	Jest
13	CzyUjSku = Worksheets("Skuteczność").Range("G9") = 1	CzyUjSku = 1
54	Sheets("Skuteczność").Range("E24").ClearContents	Sheets("Skuteczność").Range("E28").ClearContents
91-92	Sheets("Wyniki BIA").Range("i227:k228").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("i216:k217").Value Sheets("Wyniki BIA").Range("i285:k286").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("l216:n217").Value	' Sheets("Wyn ki BIA").Range("i227:k228").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("i216:k217").Value ' Sheets("Wyn ki BIA").Range("i285:k286").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("l216:n217").Value
115-116	Sheets("Wyniki BIA").Range("i225:k226").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("i216:k217").Value Sheets("Wyniki BIA").Range("i283:k284").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("l216:n217").Value	' Sheets("Wyn ki BIA").Range("i225:k226").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("i216:k217").Value ' Sheets("Wyn ki BIA").Range("i283:k284").Value = Sheets("Wyn ki BIA").Range("l216:n217").Value

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████. et al. Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD). Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 2. ██████████. et al. Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ. Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 3. ██████████. et al. Ocena opłacalności współfinansowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w warunkach polskich w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Centrum HTA, Kraków 2014
- Zal. 4. ██████████. et al. Ocena opłacalności współfinansowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Centrum HTA, Kraków 2014