

Analiza Problemu Decyzyjnego

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wykonawca

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 sierpnia 2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ICD-10: D84.1)	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Rozpoznanie	19
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	24
2.5 Obraz kliniczny.....	25
2.6 Epidemiologia	26
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	29
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	30
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	32
2.10 Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.....	33
2.11 Wytyczne praktyki klinicznej.....	43
2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe	44
2.11.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	44
2.11.2.1 <i>European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)</i>	44
2.11.2.2 <i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)</i>	45
2.11.2.3 Konsensus niemieckich ekspertów	45
2.11.2.4 <i>International/Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)</i>	46
2.11.2.5 <i>Germany Association of Scientific Medical Societies (GASMS)</i>	47
2.11.2.6 <i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)</i>	47
2.11.2.7 Międzynarodowy konsensus ekspertów	47
2.11.2.8 <i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</i>	48
2.11.2.9 <i>French National Center for Angioedema (FNCA)</i>	48
2.11.2.10 <i>United Kingdom Consensus</i>	49

2.11.2.11	<i>National Management Guidelines (NMG)</i>	49
2.11.2.12	<i>Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG)</i>	49
2.11.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	50
3	Wybór populacji docelowej.....	52
4	Liczebność populacji docelowej	53
5	Opis ocenianej interwencji – Firazyr (ikatybant)	55
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	55
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	60
6	Rekomendacji agencji HTA	61
6.1	Rekomendacje AOTMiT	61
6.2	Rekomendacje zagraniczne	62
7	Dobór komparatorów.....	66
8	Dobór punktów końcowych	69
9	Zakres analiz.....	71
9.1	Analiza kliniczna.....	71
9.2	Analiza ekonomiczna	73
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	74
10	Załączniki.....	76
10.1	Opis skal	76
10.1.1	<i>The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i>	76
10.1.2	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)</i>	76
10.2	Opis komparatora – Berinert.....	77
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	79
10.1	Opis komparatora – Ruconest	80
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	83
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)..	85
10.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	87
	Spis Tabel.....	88
	Spis Wykresów.....	89
	Piśmiennictwo	90

Wykaz skrótów

AAE	Nabyty obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Acquired Angioedema</i>)
AAE-IH	Obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
AAE-InH	Idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Non-Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensine-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCIA	<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
C1-INH	Inhibitor C1-esterazy
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHAN	<i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERN-RITA	<i>European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Auto-inflammatory and Autoimmune Diseases</i>
ESID	<i>European Society for Immunodeficiencies</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFP	Osocze świeżo mrożone (z ang. <i>Fresh Frozen Plasma</i>)
FNCA	<i>French National Center of Angioedema</i>
GASMS	<i>Germany Association of Scientific Medical Societies</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
HAIWG	<i>Hereditary Angioedema International Working Group</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IARC	<i>Japanese Association for Complement Research</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMG	<i>National Management Guidelines</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SDP	Osocze inaktywowana detergentami (z ang. <i>Solvent Detergent Plasma</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TOSR	Czas do początku ustępowania objawów (z ang. <i>Time To Onset of Symptom Relief</i>)
TTMS	Czas do pierwszego złagodzenia objawów (z ang. <i>Time To Initial Symptom Relief</i>)
Vss	Objętość dystrybucji
WAO/EAACI	<i>World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Firazyru (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Choroba ta jest zaliczana do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierotego na terenie UE w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*EMA 2003*).

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. *hereditary angioedema*) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Choroba ta zaliczana jest do schorzeń rzadkich. Podłożem HAE jest proces mediowany bradykininą, co odróżnia go od typowego obrzęku pokrzywkowego przebiegającego ze świądem. W etiologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego istotną rolę odgrywa genetyka. HAE jest chorobą autosomalną dominującą, u której podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza C1-esterazy. W większości przypadków stwierdza się rodzinne występo-

wanie choroby, należy jednak pamiętać, że mutacja *de novo* pojawia się u około 20-25% pacjentów. Wyróżniamy trzy główne typy HAE. Typ I jest najbardziej powszechny i występuje w ponad 80% przypadków. Wynika ze zmniejszonego stężenia C1-inhibitora będącego konsekwencją mutacji zlokalizowanej na chromosomie 11. W typie II przyczyną objawów jest zmniejszona aktywność C1-inhibitora, dająca analogiczne objawy jak w typie I. U większości pacjentów z HAE I i II występuje mutacja genu *SERPING1*. Typ III jest związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII.

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opiera się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym oraz na wynikach badań laboratoryjnych. Kliniczne podejrzenie HAE należy zweryfikować badaniami laboratoryjnymi oceniającymi poziom poszczególnych składowych dopełniacza – stężenie C4 oraz stężenie i aktywność inhibitora C1. Pomimo powszechnie panującej opinii o tym, że pomiar powyższych wskaźników ma ograniczoną wartość u dzieci i jest trudny do interpretacji według wielu ekspertów jest to preferowane podejście diagnostyczne, nawet u bardzo małych dzieci (< 1 rż).

Podstawowym objawem klinicznym HAE jest obrzęk przebiegający bez świądu, oporny na typowe leczenie. Wśród dzieci najczęściej obserwuje się obrzęk w lokalizacji kończyn dolnych, jamy brzusznej oraz twarzy. Zajęcie górnych dróg oddechowych może doprowadzić do poważnych konsekwencji. Należy zwrócić uwagę, że przebieg choroby może być różnorodny – od łagodnych objawów do stanów zagrożenia życia. Ostry obrzęk w okolicy krtani może doprowadzić do szybkiego zgonu. Wobec powyższego kluczową rolę pełni wczesne, prawidłowo postawione rozpoznanie umożliwiające

Firazyru (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

wdrożenie leczenia i uniknięcie poważnych konsekwencji. Pomimo zaawansowanych narzędzi diagnostycznych rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy. Ponadto, postawienie prawidłowego rozpoznania jest często znacznie opóźniane ze względu na nietypowe objawy oraz brak wywiadu rodzinnego. Według danych literaturowych opóźnienie diagnozy wśród dzieci jest zjawiskiem powszechnym i może wynosić nawet 11-20 lat. Należy podkreślić, że późne rozpoznanie, a tym samym opóźnione wdrożenie odpowiedniego leczenia wiąże się z większą śmiertelnością wśród pacjentów

Wskaźnik chorobowości HAE szacuje się na około 1:50 000. Odnotowano, że w Polsce liczebność chorych z HAE może wynosić około 800-4000. Z kolei, według innego źródła oszacowano, że liczba chorych zdiagnozowanych i leczonych może wynosić około 240 osób. Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych wśród dzieci.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym opiera się na trzech podstawowych strategiach: leczeniu ostrych ataków choroby, profilaktyce przedzabiegowej oraz rutynowym leczeniu profilaktycznym. Tematem niniejszego raportu jest leczenie ostrych, zagrażających życiu ataków HAE u dzieci. Postępowanie w tych przypadkach polega na jak najszybszej suplementacji inhibitorem C1 esterazy (C1-INH) lub hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie swoistego receptora bradykininy typu 2 (B2R). Stosuje się osoczopochodny koncentrat C1-INH (pdC1-INH) lub rekombinowany analog ludzkiego C1-

INH (konestat α), modulatory szlaku kinin (ekalantyd, ikatybant), świeżo mrożone osocze.

Według większości towarzystw naukowych Firazyr (ikatybant) stanowi technologię lekową rekomendowaną w leczeniu ostrego ataku HAE. Ponadto, eksperci niektórych towarzystw (w tym ASCIA, CHAN, GASMS, MAB) podkreślają skuteczność ocenianej interwencji wśród pacjentów pediatrycznych. Autorzy australijskich rekomendacji podkreślają ponadto, że Firazyr stanowi technologię preferowaną jako I linia leczenia w terapii ostrych ataków HAE.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w ramach oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności należy przedstawić porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem) w warunkach polskich. W leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków HAE w Polsce zastosowanie znajdują trzy produkty lecznicze: Berinert (inhibitor C1-esterazy), Ruconest (konestat α) oraz Firazyr (ikatybant). Wszystkie powyższe technologie są objęte finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków HAE u dorosłych. Z kolei, w populacji pacjentów pediatrycznych refundacja nie obejmuje ikatybantu. Wobec powyższego, zgodnie ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku za komparator dla ocenianej interwencji wytypowano produkt Berinert i Ruconest.

Dobór populacji docelowej



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Firazyr zawiera substancję czynną ikatybant, która należy do selektywnych, kompetycyjnych antagonistów receptora bradykininy typu 2. Ikatybant stanowi syntetyczny decapeptyd przypominający swoją strukturą cząsteczkę bradykininy.

Ikatybant jest stosowany w pojedynczych podskórnych wstrzyknięciach, które w populacji pediatrycznej przeliczane są względem masy ciała. Preparat podawany jest podskórnie.

Firazyr został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2008 r. jednak od 2017 r. produkt jest dostępny również do stosowania u młodzieży i dzieci od 2 roku życia w leczeniu objawowym ostrych ataków HAE. Należy zwrócić uwagę, że w 2003 r. ikatybant uży-

wał status leku sierocego na terenie UE w leczeniu HAE.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – dzieci i młodzież w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystą-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

pienia ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – Firazyr (ikatybant) stosowany w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów HAE, zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
 - Berinert (pdC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
 - Ruconest (rhC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR); ocena objawów według badacza; czas do minimalnych objawów (TTMS); czas do początku ustępowania objawów (TTSR); ocena bólu – przy użyciu narzędzia FPS-R lub FLACC w zależności od wieku pacjenta; czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej; jakość życia; przeżycie całkowite, bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketin-gowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych
 - abstrakty doniesień konferencyjnych dla nieopublikowanych badań prezentujących wyniki oceny ikatybantu w populacji pediatrycznej
 - przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bez-

pieczeństwo ikatybantu w leczeniu pacjentów pediatrycznych (dzieci w wieku 2 lat lub starsi)

Ze względu na to, że jest to rzadka jednostka chorobowa, a zatem ilość dostępnych danych jest ograniczona oraz, że ocena dotyczy tylko części objętej nią populacji, tj. dzieci i młodzieży, do przeglądu systematycznego włączano badania opisujące skuteczność w populacji z ostrymi napadami obrzęku naczynioruchowego ogółem, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu (czyli wskazaniu refundacyjnym dla produktów refundowanych w populacji pediatrycznej oraz wskazaniu wnioskowanym).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Firazyr w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w

przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Firazyr w ramach listy aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny

zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Firazyr w ramach listy aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Firazyr jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Firazyr w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej w populacji chorych na HAE.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Firazyr. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HAE. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępn-

nych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1. Choroba ta jest zaliczana do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocznego na terenie UE w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*EMA 2003*).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ICD-10: D84.1)

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. *hereditary angioedema*) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego (*Nowicki 2020*). Choroba ta zaliczana jest do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego określone jest kodem D84.1, który znajduje się w podgrupie wybranych chorób dotyczących mechanizmów immunologicznych (D80-D89). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
D84	Inne niedobory odporności
D84.0	Defekt dotyczący funkcji antygenu-1 limfocyту [LFA-1]
D84.1	Zaburzenia układu dopełniacza; Niedobór inhibitora esteraazy C1 [C1-INH]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację powyższej klasyfikacji – ICD-11. W poniższej tabeli przedstawiono podział zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia.

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-11 2018).

ICD-11	Rozpoznanie
04	Schorzenia układu immunologicznego: Pierwotne niedobory odporności
4A00	Pierwotne niedobory odporności spowodowane dziedzicznymi zaburzeniami odporności
4A00.01	Zaburzenia układu dopełniacza
4A00.14	Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy

HAE stanowi jednostkę chorobową o podłożu genetycznym, której objawy mogą pojawiać się już w wieku młodzieńczym. Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze, chore na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, wobec powyższego, zagadnienia omawiane w rozdziałach poniżej będą w miarę możliwości odnosiły się przede wszystkim do powyższej populacji.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Obrzęk naczyńioruchowy to zlokalizowane, przejściowe nagromadzenie płynu w tkance podskórnej, najczęściej samoistne, łagodne, ustępujące zazwyczaj bez leczenia oraz przebiegające bez świądu. Choroba może jednak manifestować się również w postaci gwałtownej, w najgorszym przebiegu doprowadzającej do szybkiego zgonu poprzez uduszenie. Schorzenie należy odróżnić od typowego obrzęku pokrzywkowego, którego mechanizm powstawania jest oparty na szlaku histaminowym. W przypadku HAE podłoże obrazu klinicznego stanowi proces mediowany bradykininą (*Pattanaik 2017*).

Dziedziczenie

Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy jest chorobą autosomalną dominującą, u której podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1-INH) zlokalizowanego na chromosomie 11 (*Muszyńska 2008*). W większości przypadków stwierdza się rodzinne występowanie dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego, należy jednak pamiętać, że u 20-25% chorych mutacja występuje *de novo* (*Porębski 2018*). Prawie wszyscy chorzy są heterozygotami pod względem omawianej mutacji, jednak w literaturze opisywano przypadki pacjentów homozygotycznych. Najczęściej występuje mutacja pojedynczej pary zasad (80%) (*Porębski 2018*). W HAE z prawidłowym stężeniem C1-

Firazyry (ikatybant)

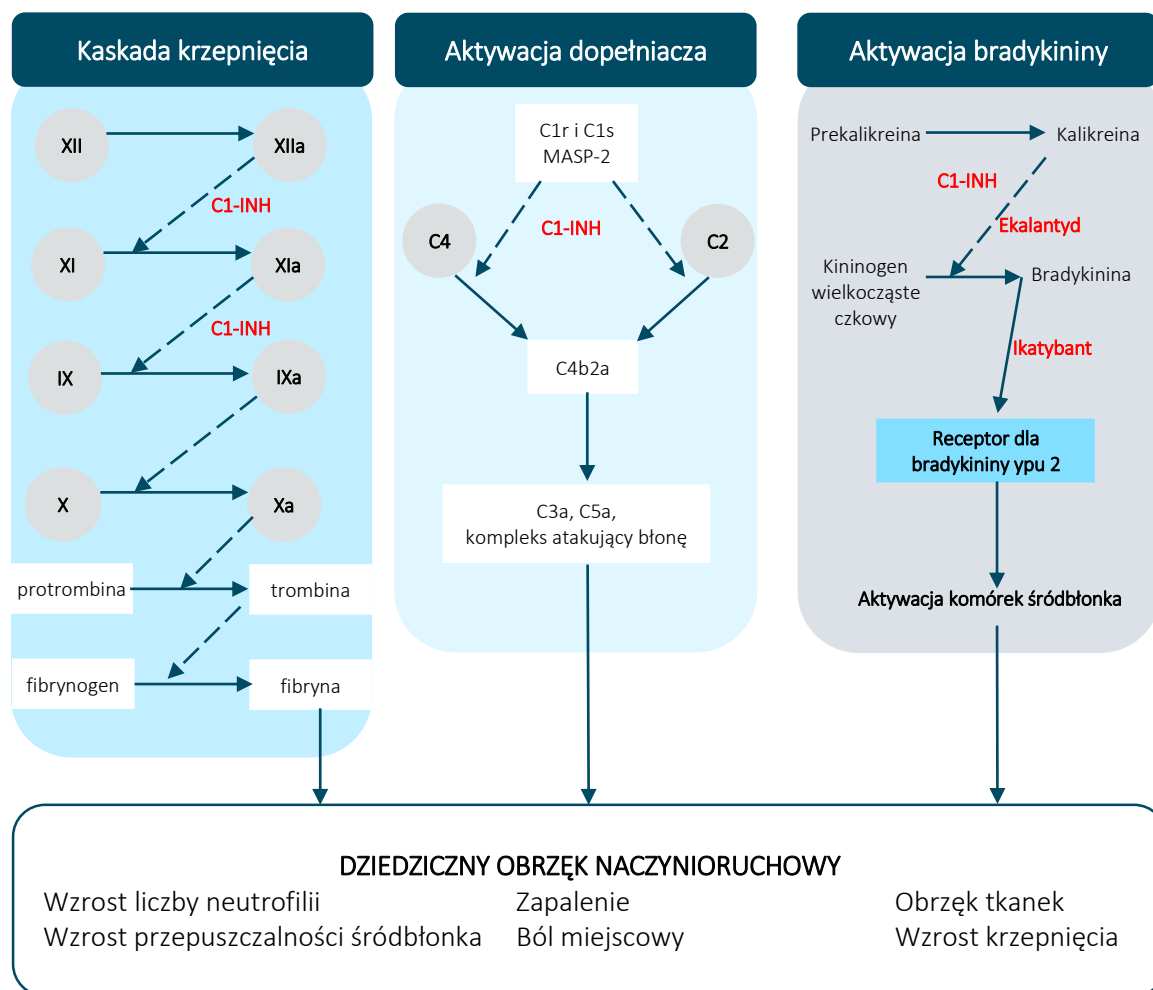
w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

INH podłoże genetyczne nie jest do końca poznane. W przypadku HAE z mutacją czynnika XII wykazano, że jedna z mutacji związana z tym typem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odpowiada za utratę miejsca glikozylacji czynnika Hagemana, co doprowadza do ułatwionej aktywacji czynnika. Taki zmutowany czynnik XII jest podatny na działanie plazminy doprowadzając do nadmiernej aktywacji szlaku kalikreina-kininy i generacji bradykininy (Porębski 2018).

Biologiczna rola inhibitora C1

U podłoża HAE leży brak białka C1-INH (z ang. *C1 esterase inhibitor protein*), które stanowi kluczowy punkt we wczesnej aktywacji dopełniacza. Ponadto, białko C1-INH odpowiada za regulację funkcjonowania czynnika XII, kalikreiny, czynnika XI oraz plazminy (Fouche 2014). Brak inhibitora C1 lub jego nieprawidłowa funkcja powodują niekontrolowaną aktywację układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy. Aktywacja tych układów odpowiada za zwiększoną przepuszczalność naczyń, a tym samym za charakterystyczne dla choroby objawy: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha oraz epizody obrzęku górnych dróg oddechowych, stanowiących stan zagrożenia życia (Muszyńska 2008, Lumry 2013). Za zwiększoną przepuszczalność naczyń w HAE początkowo odpowiada bradykinina, która doprowadza do utraty łączy pomiędzy komórkami nabłonka naczyń krwionośnych w wyniku fosforylacji kadheryn (Lumry 2013). Wykres poniżej przedstawia zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wraz z zaznaczeniem miejsca działania technologii medycznych stosowanych w terapii HAE.

Wykres 1. Zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (Lumry 2013).



Typy obrzęku naczynioruchowego

Wyróżniamy trzy typy HAE:

- typ I – najbardziej powszechny (80-85%), charakteryzuje się **niedoborem inhibitora C1 spowodowanym zmniejszeniem jego stężenia (niedobór ilościowy)**, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny;

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

- typ II – charakteryzuje się **niedoborem inhibitora C1 spowodowanym zmniejszeniem jego aktywności (niedobór jakościowy)**, podczas gdy stężenie jest prawidłowe – objawy tak jak w typie I; U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu *SERPING1*.
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII zlokalizowanego na chromosomie 5 (dziedziczenie autosomalne dominujące); ponadto, w tym typie HAE stwierdza się obecność mutacji angiopoetyny 1 (*HAE-ANG*), plazminogenu (*HAE-PLG*); mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany. Najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczynioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i GKS; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) (*Lumry 2013, Porębski 2018, Nowicki 2020, Bailey 2019*).

Ponadto, w praktyce klinicznej obserwuje się również występowanie nabytych obrzęków naczynioruchowych, wśród których mogą pojawić się obrzęki bez znanego czynnika wywołującego:

- AAE-IH – obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (z ang. *idiopathic histaminergic acquired angioedema*);
- AAE-InH – idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (z ang. *idiopathic non-histaminergic acquired angioedema*).

Wśród nabytych obrzęków naczyniopochođnych wyróżnia się również grupę schorzeń związanych z niedoborem inhibitora C1, występujących bez wywiadu rodzinnego (AAE-C1-INH) oraz grupę obrzęków związanych z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (AAE-ACE-I) (*Porębski 2018*). W tabeli poniżej podsumowano klasyfikację obrzęków naczynioruchowych. **Należy podkreślić, że niedobór C1-INH w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (HAE) może wynikać zarówno ze zmniejszenia jego stężenia (HAE typ I), jak również obniżenia aktywności C1-INH (HAE typ II) (*Porębski 2018*).**

Tabela 3. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych (*Porębski 2018*).

Obrzęk naczynioruchowy	Mechanizm	Charakterystyka
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. <i>hereditary angioedema</i>)	z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH)	ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ I (HAE-I)
		z obniżoną aktywnością C1-INH, typ II (HAE-II)
	z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH)	z mutacją genu czynnika XII (HAE-FXII)
		z mutacją genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG) z mutacją genu plazminogenu (HAE-PLG)

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Obrzęk naczynioruchowy	Mechanizm	Charakterystyka
Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>)	idiopatyczny	o nieznanym podłożu (HAE-UNK)
		zależny od histaminy (AAE-IH)
	znany mechanizm	niezależny od histaminy (AAE-InH)
		z niedoboru C1-INH (AAE-C1-INH)
		indukowany ACE-I (AAE-ACE-I)

Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne (sekcja HAE) wyróżnia podstawowy podział schorzenia na dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest wynikiem mutacji w jednym z dwóch alleli genu *SERPING1* (z ang. *serpin family G member 1*) i może manifestować się poprzez zmniejszenie stężenia C1-INH (HAE typu I) oraz brak aktywności C1-INH (HAE typu 2). Z uwagi na powyższe oraz treść zarejestrowanego wskazania dla produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w niniejszym opracowaniu szczegółowo omówiono głównie **dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynikający z niedoboru C1-INH (typ I związany ze zmniejszonym stężeniem inhibitora oraz typ II wynikający ze zmniejszonej aktywności)** (ChPL Firazyry 2019, Porębski 2018).

2.3 Rozpoznanie

Z uwagi na brak odpowiedzi na typowe leczenie obrzęku lekami antyhistaminowymi, kortykosteroidami i adrenaliną w przypadku HAE, którego głównym mediatorem jest bradykinina, zasadniczą rolę w postępowaniu stanowi prawidłowo postawione rozpoznanie choroby (Christiansen 2016).

Wczesne postawienie rozpoznania oraz wdrożenie skutecznego leczenia są kluczowymi elementami postępowania, ponieważ ataki HAE nierzadko stanowią zagrożenie dla życia (np. obrzęk krtani). Pomimo zaawansowanych narzędzi diagnostycznych rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy (Bernstein 2018, Lumry 2013). Ponadto, postawienie prawidłowego rozpoznania jest często znacznie opóźniane ze względu na nietypowe objawy oraz brak wywiadu rodzinnego. Według danych literaturowych opóźnienie diagnozy wśród dzieci jest zjawiskiem powszechnym i może wynosić nawet 11-20 lat. Należy podkreślić, że późne rozpoznanie, a tym samym opóźnione wdrożenie odpowiedniego leczenia wiąże się z większą śmiertelnością wśród pacjentów (Kuhlen 2015).

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego opiera się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym oraz wynikach badań laboratoryjnych. Istotnym elementem pomagającym w różnicowaniu postaci obrzęku

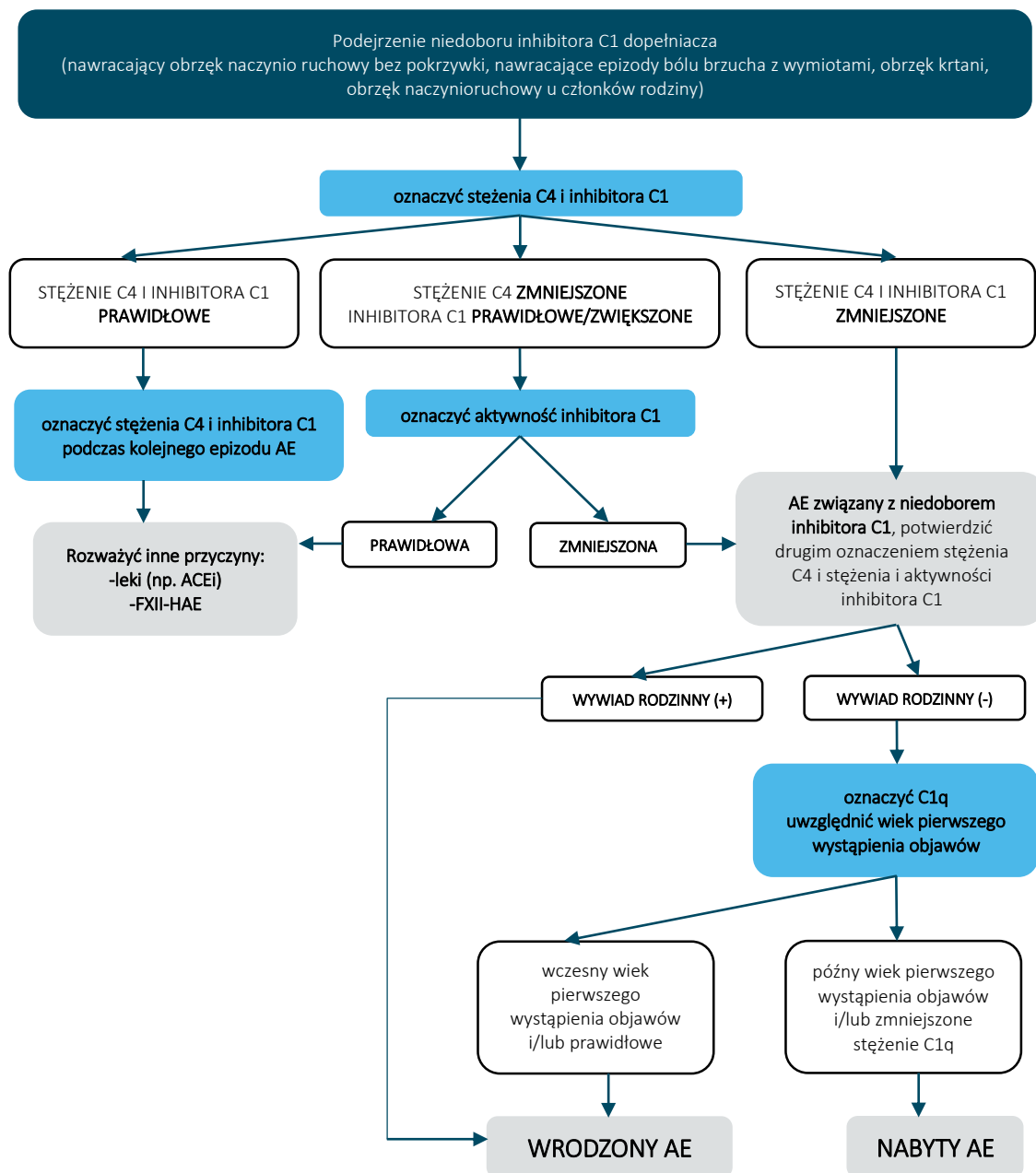
Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

jest brak poprawy po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów (GKS) i adrenaliny u chorych z niedoborem inhibitora C1 dopełniacza (*Nowicki 2020*).

Na wykresie poniżej podsumowano algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego.

Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego (*Nowicki 2020*).



AE obrzęk naczynioruchowy;
ACEi inhibitory konwertazy angiotensyny;
HAE-FXII dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją czynnika XII.

Firazyz (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Alergologicznego HAE z niedoboru C1-INH podejrzewa się u pacjenta, który nie przyjmuje ACEi, a wywiad nie wskazuje na alergiczną lub polekową przyczynę dolegliwości, u którego pojawiają się:

- nawracające epizody obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki i świądu, które utrzymują się od 2 do 5 dni i nie ustępują po zastosowaniu GKS, leków przeciwhistaminowych lub adrenaliny;
- nawracające epizody samoograniczającego się bólu brzucha, zazwyczaj utrzymujące się od 1 do 3 dni (zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzano wcześniej również obrzęki skóry);
- obrzęki krtani (nawet pojedynczy epizod) (*Porębski 2018*).

Kliniczne podejrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego należy zweryfikować badaniami laboratoryjnymi składowych układu dopełniacza – stężenie składowej C4, stężenie i aktywność inhibitora C1. Oznaczenia poszczególnych składowych powinny być wykonane dwukrotnie. Ponadto, nie zaleca się wykonywania tych badań w trakcie leczenia substytucyjnego ze względu na niską wiarygodność wyników. Kluczowym pomiarem w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego jest aktywność inhibitora C1 dopełniacza, która w HAE typu I i II zazwyczaj nie przekracza 30% (*Porębski 2018*).

Pomiar stężenia C4 i C1-INH są pierwszymi krokami w algorytmie rozpoznawania HAE (*Lumry 2013*). Oznaczanie stężenia C4 jest klinicznie wartościowym testem, ponieważ u większości chorych z HAE stwierdza się obniżone stężenie. Należy jednak zwrócić uwagę, że prawidłowe stężenie C4 nie wyklucza rozpoznania potencjalnego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Ponadto, około 2% chorych będzie miało prawidłowe stężenie C4 w okresach pomiędzy atakami. W tabeli poniżej przedstawiono poziom poszczególnych elementów dopełniacza w zależności od typu obrzęku naczynioruchowego (*Bernstein 2018, Lumry 2013*).

Tabela 4. Stężenie składowych dopełniacza w poszczególnych typach obrzęku naczynioruchowego (*Bernstein 2018*).

	Stężenie C4	Stężenie C1NH	Aktywność C1-INH	Stężenie C1q
HAE typ I	↓	↓	↓	N
HAE typ II	↓	N/↑	↓	N
HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH	N	N	N	N
Nabyty niedobór C1-INH	↓	↓	↓	↓
Obrzęk naczynioruchowy wywołany ACEi	N	N	N	N
Obrzęk naczynioruchowy idiopatyczny	N	N	N	N

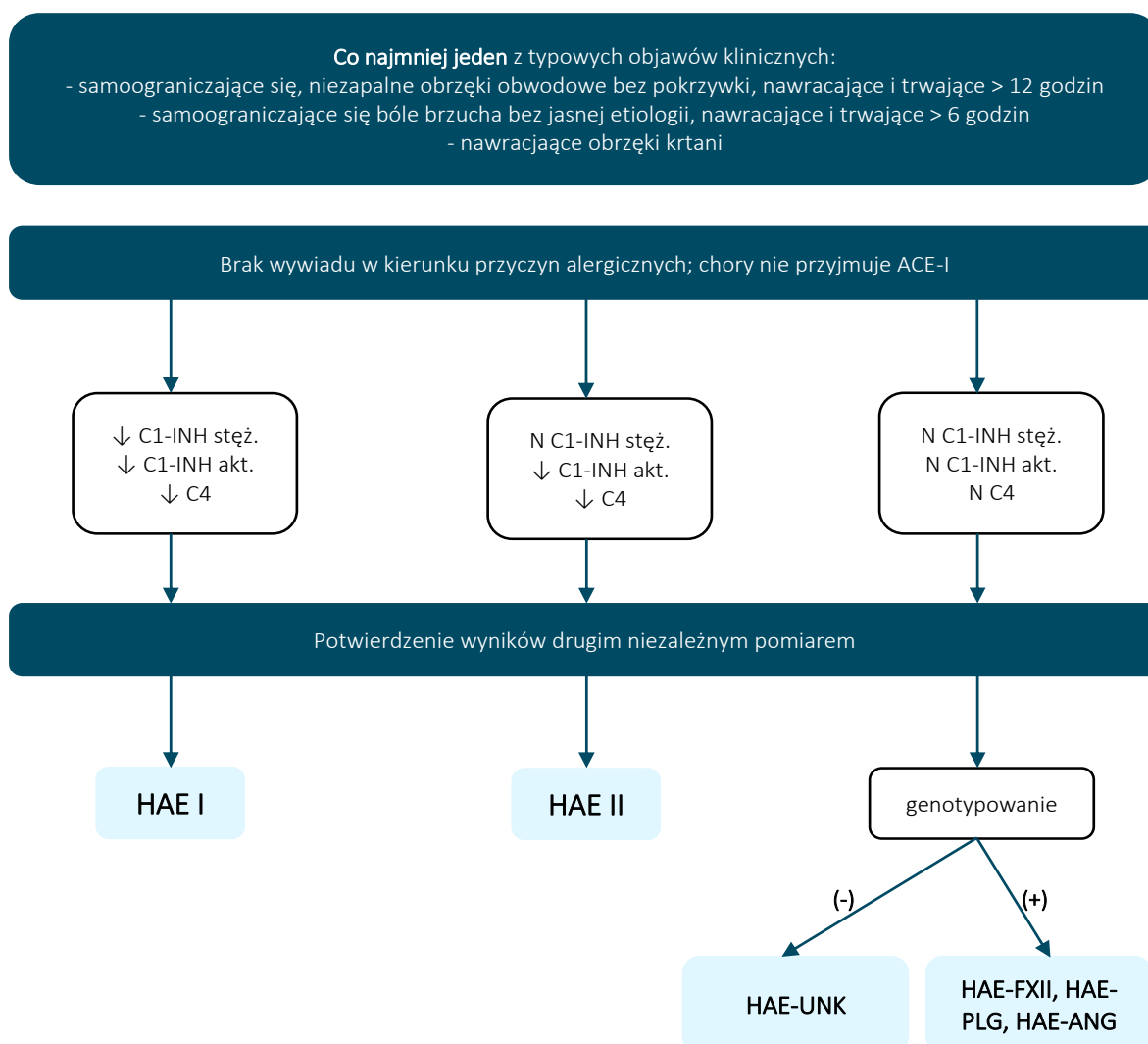
Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

ACEi inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensine-converting enzyme inhibitor*).

Autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego zwracają uwagę na możliwość różnicowania rozpoznań poszczególnych typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego w procesie diagnostycznym (Porębski 2018). Wykres poniżej przedstawia ścieżkę postępowania z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym.

Wykres 3. Postępowanie z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym (Porębski 2018).



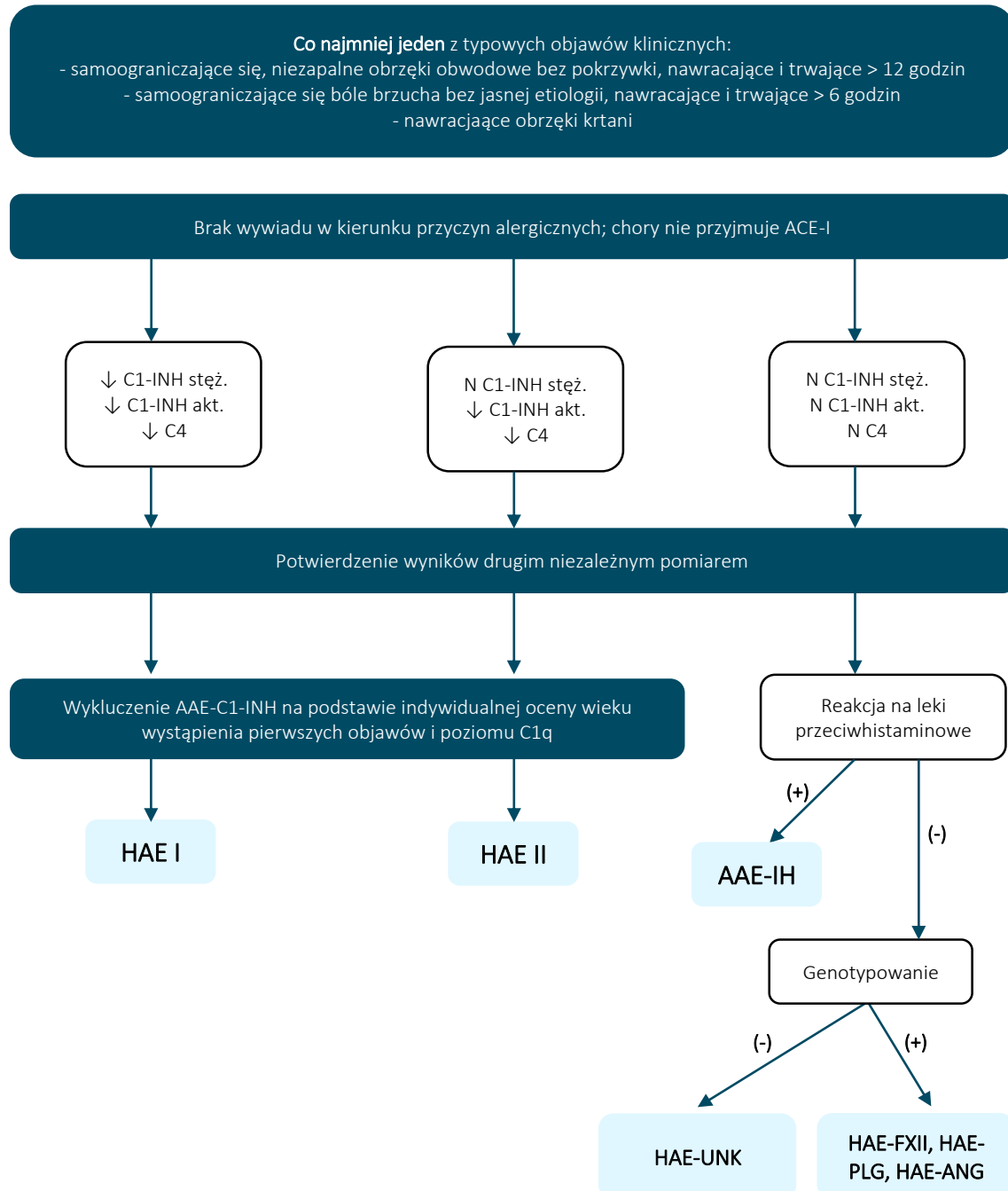
HAE-UNK dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu;
 HAE-FXII dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII;
 HAE-PLG dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją plazminogenu;
 HAE-ANG dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją angiopoetyny 1.

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wykres 4. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym (Porębski 2018).

HAE-UNK - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu;



HAE-FXII - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII;

HAE-PLG - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją plazminogenu;

HAE-ANG - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją angiopoetyny 1.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Na uwagę zasługuje fakt, że oznaczanie osoczowego stężenia i aktywności inhibitorów C1 i C4 u dzieci ma ograniczoną wartość i jest trudne do interpretacji, szczególnie wśród dzieci poniżej pierwszego roku życia, ponieważ uzyskane wartości mogą być bardzo zróżnicowane, a obniżony poziom może być obserwowany również u zdrowych pacjentów (*Cancian 2020*). Pomimo tego, według ekspertów preferowane jest wczesne oznaczenie aktywności i stężenia C1-INH (nawet przed ukończeniem pierwszego roku życia) z zaznaczeniem konieczności powtórzenia tych badań po zakończeniu leczenia. Do ustalenia ostatecznego rozpoznania nie są z kolei konieczne testy genetyczne. Jeśli jednak patogenna mutacja została wcześniej określona w rodzinie dziecka to badanie w jej kierunku może stanowić wiarygodny element diagnostyki szczególnie wśród niemowląt (*Porębski 2018*).

W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę różę lub zapalenie tkanki podskórnej twarzy, obrzęk limfaticzny, ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, półpasiec, zespół Melkerssona i Rosenthala, chorobę Crohna jamy ustnej i warg, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół żyły głównej górnej oraz choroby przebiegające z objawami ostrego brzucha (*Nowicki 2020*).

Pomimo nowoczesnych metod umożliwiających postawienie diagnozy, rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy praktyków. Nierzadko mija ponad 10 lat zanim prawidłowe rozpoznanie zostanie postawione:

- HAE-C1-INH – rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 25% chorych, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 47%;
- Pierwszy atak HAE – rozpoznanie w ciągu 1 roku u 28,1%, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 28,2% pacjentów;
- HAE typu III – rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 19% pacjentów, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 57% chorych (*Banerji 2018*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy do chorób rzadkich, a konsekwencje napadów choroby mogą być poważne i zagrażać życiu (np. w lokalizacji krtani). Początek objawów przypada najczęściej na okres dziecięcy i młodzieńczy. Uważa się, że wystąpienie pierwszych objawów choroby we wczesnych latach dziecięcych wiąże się z gorszym rokowaniem i cięższym przebiegiem (*Christiansen 2016*). Ponadto, do niedawna twierdzono, że wcześniejsze pojawienie się pierwszych objawów schorzenia

wiąże się z częstszym występowaniem epizodów obrzęku, jednak nie wykazano bezpośredniej korelacji (Kuhlen 2015).

Przebieg choroby u dzieci jest nieco odmienny od obrazu klinicznego dorosłych ze względu na proces dojrzewania. Zmienności hormonalne, w szczególności dotyczące poziomu androgenów i estrogenów, mogą wpływać na ciężkość choroby. Wraz z rozpoczęciem dojrzewania odnotowuje się nasilenie objawów obrzęku naczynioruchowego. Ponadto, zjawiska owulacji i menstruacji zwiększają częstość i ciężkość występowania ataków HAE oraz dolegliwości bólowych pochodzących z jamy brzusznej (Pancholy 2019). W wieku dziecięcym schorzenie występuje z taką samą częstością wśród dziewczynek i wśród chłopców. Wraz z dojrzewaniem przebieg choroby nieco zaostrza się u dziewczynek, co prawdopodobnie jest związane z wzrastającym stężeniem estrogenów (Sabharwal 2017).

Wyróżnia się szereg czynników, które mogą doprowadzić do ostrego ataku choroby. Nasilenie epizodów obrzęku jest cechą osobniczą, jednak zwraca się uwagę na związek występowania napadu z urazem mechanicznym, stresem psychicznym oraz infekcjami dróg oddechowych (Farkas 2016).

2.5 Obraz kliniczny

Podstawowym objawem klinicznym HAE jest obrzęk przebiegający bez świądu, oporny na leczenie lekami antyhistaminowymi i kortykosteroidami (Bennett 2015). Zmiany ustępują zwykle samoistnie po około 1-5 dniach (Czarnobilska 2018).

HAE wynikający z niedoboru inhibitora C1-esterazy doprowadza do występowania obrzęków podskórnych, których lokalizacja może być bardzo różnorodna, a co za tym idzie, może odpowiadać za zróżnicowane objawy kliniczne. W przypadku obrzęku dotyczącego przewodu pokarmowego manifestacją ataku może być przejściowa niedrożność jelit lub objawy brzuszne imitujące objawy tzw. „ostrego brzucha”. Zajęcie górnych dróg oddechowych stanowi bezpośrednie zagrożenie życia, którego konsekwencją może być uduszenie. Urazy, zabiegi stomatologiczne czy chirurgiczne, endoskopia dróg oddechowych, stres emocjonalny, estrogeny i niektóre leki (np. inhibitory konwertazy angiotensyny) mogą stanowić czynniki wywołujące obrzęk w tej okolicy, jednak większość napadów pojawia się samoistnie (Cancian 2020).

Zazwyczaj objawy choroby dotyczą początkowo jamy brzusznej i kończyn. Wśród pacjentów pediatrycznych z USA stwierdzono, że najczęściej objawy HAE dotyczyły kończyn dolnych (40%), bólu brzucha (36%) oraz obrzęku w okolicy twarzy (32%). U pojedynczych chorych mogą wystąpić objawy

z wielu lokalizacji (*Bailey 2019*). Z kolei według innego źródła objawy HAE wśród dzieci dotyczyły głównie jamy brzusznej. Zajęcie narządów w jamie brzusznej, w szczególności jelit może doprowadzić do poważnych konsekwencji. Obrzęk śluzówki jelita może skutkować wgłobieniem wymagającym interwencji chirurgicznej. Należy jednak mieć na uwadze, że zajęcie górnych dróg oddechowych u dzieci również może mieć miejsce i potencjalnie stanowi duże zagrożenie z uwagi na budowę anatomiczną układu oddechowego. Ze względu na znacznie węższe drogi oddechowe u pacjentów pediatrycznych obrzęk w tej okolicy jest szczególnie niebezpieczny i może doprowadzić do uduszenia (*Kuhlen 2015, Porębski 2018*).

Średni wiek pojawienia się pierwszych objawów to około 11 lat. Diagnoza najczęściej stawiana jest kilka lub kilkanaście lat później (*Bailey 2019*).

U dzieci znacznie częściej obserwuje się występowanie rumienia brzeżnego. Nierzadko występuje on jako jedyny objaw już we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że jest to objaw prodromalny, często mylony z pokrzywką w przebiegu infekcji wirusowych lub bakteryjnych (*Porębski 2018, Farkas 2016*).

W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące lokalizacji obrzęków u dzieci.

Tabela 5. Lokalizacja obrzęku wraz z obrazem klinicznym u dzieci (*Farkas 2016*).

Lokalizacja	Obraz kliniczny
Obrzęk podskórny (<i>subcutaneous</i>)	Często najwcześniejsza lokalizacja obrzęku wśród pacjentów pediatrycznych
Obrzęk podśluzówkowy (<i>submucosal</i>)	Najczęściej dotyczy obrzęku ściany jelita dając dolegliwości z jamy brzusznej, ból, nudności, wymioty oraz wodnistą biegunkę (80-90%)
Obrzęk w okolicy górnych dróg oddechowych	Najczęściej pojawiają się w wieku 11-45 lat, średnio 26 rż. Objawy z górnych dróg oddechowy rzadko są pierwszą manifestacją choroby, ale często doprowadzają do poważnych konsekwencji.
Inne	Obrzęk może pojawić się w każdej lokalizacji, w tym w pęcherzu moczowym, cewce moczowej, narządach płciowych, nerkach mięśniach, stawach, osierdziu oraz jamie otrzewnej. Występowaniu obrzęków mogą towarzyszyć zaburzenia neurologiczne: ból głowy oraz przejściowe zaburzenia równowagi

2.6 Epidemiologia

HAE jest rzadkim schorzeniem. Wskaźnik chorobowości ogółem szacuje się na 1:50 000 (*Bailey 2019*).

Zdecydowaną większość chorych stanowią kobiety. W badaniu ankietowym wśród amerykańskich pacjentów wykazano, że stanowią ponad 70% chorych. W tej samej analizie zaobserwowano, że początek

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

objawów zazwyczaj ma miejsce w wieku 1-20 lat ze szczytem w 5 r.ż. Mediana wieku pojawienia się pierwszego obrzęku wynosiła 11 lat. Postawienie rozpoznania nierzadko trwa długo. W powyższym badaniu mediana wieku postawienia diagnozy wynosiła 19 lat. Z kolei mediana opóźnienia postawienia rozpoznania liczona jako różnica wieku rozpoznania i pierwszych objawów obrzęku wynosiła 8 lat (*Christiansen 2016*).

W poniższym rozdziale przedstawiono odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem HAE. Należy zwrócić uwagę, że większość z zestawionych informacji odnosi się do populacji pacjentów dorosłych. Wobec powyższego, w kontekście populacji docelowej dla ocenianej interwencji, którą stanowią: młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze, przedstawione wskaźniki należy traktować orientacyjnie.

Świat

W zależności od źródła szacuje się, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy może występować wśród 1 na 50 000 – 67 000 osób na świecie (*Bailey 2019, Bernstein 2018*). W ankietywnym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w Austrii wykazano, że wskaźnik chorobowości w tym kraju wynosi 1,55:100 000 (1: 64 396) (*Schoffl 2019*).

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dane dotyczące wskaźników chorobowości HAE w różnych krajach.

Tabela 6. Wskaźniki chorobowości na HAE na świecie (*Aygören-Pürsün 2018*).

	Hiszpania	Norwegia	Dania	Szwecja	Włochy	Grecja
Przedział czasowy	1999-2004	1998/1999	1999, 2003/4, 2009	2011	1973-2013	2010-2013
Wskaźnik chorobowości (na 100 000)	1,1	1,5	1,38	1,56	1,51	1,07

Polska

Liczba chorych z rozpoznaniem HAE w Polsce szacowana przez ekspertów Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4000 (*AWA Ruconest 2013*). Z kolei w Analizie Weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyry® u dorosłych wskazano, że w Polsce zdiagnozowanych i leczonych jest około 240 osób z około 100 rodzin (*AWA Firazyry 2015*).

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Spośród odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury danych odnoszących się do polskich pacjentów, najwięcej publikacji poświęcono pacjentom z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego). Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr ten nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE. Ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane odnoszące się do liczebności populacji polskich chorych na HAE.

Tabela 7. Liczba chorych na HAE w Polsce.

Źródło	Rok	Liczba chorych	Liczba chorych < 18 lat
<i>Obtułowicz 2002</i>	2002	55 ¹ osób, w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 53 osoby HAE typu II: 2 osoby 	bd.
<i>Obtułowicz 2005</i>	2005	102 ¹ osób z 41 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 96 osób HAE typu II: 6 osób 	bd.
<i>Nowicka 2005</i>	bd.	66 ³ osób (w tym 55 osób z 18 rodzin), w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 57 osób HAE typu II: 9 osób 	18 osób (27,27%*), w tym: <ul style="list-style-type: none"> 10 osób w wieku < 12 lat
<i>Obtułowicz 2006</i>	2006	około 180 ² osób 130 osób z 50 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 124 osoby HAE typu II: 6 osób 	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2008	189 ²	bd.
<i>Obtułowicz 2009</i>	2009	około 200 ² osób 180 ¹ osób z 87 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 172 osoby HAE typu II: 8 osób 	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2011	216 ^{2,4} , w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 204 osoby HAE typu II: 12 osób 	46 osób (21,30%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	maj 2012	232 osób	około 50 osób (21,55%*)
<i>APD Firazyr 2015</i>	2012	ponad 240 osób z ponad 100 rodzin	52 osoby
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2014	302 osób	44 osób (14,57%*)
<i>Stobiecki 2016</i>		341 ¹ osób z 166 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> HAE typu I: 310 osób HAE typu II: 31 osób 	50 osób (14,66%*)
<i>Obtułowicz 2016</i>	2016	341 ¹ osób z 166 rodzin	51 osób (14,96%*)
<i>Czarnobilska 2018</i>		-	53 osób (wiek 3-18 lat), w tym: <ul style="list-style-type: none"> 43 osób w wieku 3-13 lat, 10 osób w wieku 14-18 lat

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ;
- 2 pacjenci z rejestru krajowego;
- 3 pacjenci zarejestrowani w Poradni Alergologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD;
- 4 wyłącznie pacjenci objawowi.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów stanowiących populację docelową dla ocenianej interwencji, czyli dzieci i młodzieży w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Należy przyjąć, że dobrym przybliżeniem populacji docelowej dla ikatybantu będzie liczebność pacjentów zaprezentowana w badaniu *Czarnobilska 2018*, gdzie w wieku 3-18 lat odnotowano 53 osoby, w tym 43 osoby w wieku 3-13 oraz 10 osób w wieku 14-18 lat (*Czarnobilska 2018*).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy cechuje się znacznym obciążeniem z punktu widzenia zarówno społecznego, jak i ekonomicznego. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 457 pacjentów z HAE oszacowano, że roczne leczenie pacjenta z HAE średnio wynosi około 42 000\$, przy czym zakres przeznaczonych środków różni się w zależności od nasilenia dolegliwości. W przypadku łagodnego nasilenia choroby szacowane koszty roczne na pacjenta wynoszą około 14 000\$, umiarkowanego nasilenia 27 000\$ oraz ciężkiego nasilenia 96 000\$. Około 67% środków przeznaczonych na opiekę nad chorymi z rozpoznaniem HAE pochłania leczenie szpitalne stanowiące koszty bezpośrednie. Koszty pośrednie, na które składają się koszty wynikające z absencji w pracy, utraty produktywności oraz utraconego dochodu oszacowano na około 16 000\$ (*Bernstein 2018*).

Z uwagi na fakt, iż leczenie szpitalne generuje znaczne koszty związane z opieką nad pacjentami z HAE analiza częstości przyjmowania chorych na oddziały z powodu napadów HAE stanowi istotny punkt w kontekście obciążenia ekonomicznego systemu ochrony zdrowia. Bazując na danych pochodzących z okresu 2006-2007 r. w USA około 40,9% wizyt na oddziałach ratunkowych kończyło się hospitalizacją. Dane ankietowe z 2013 r. wskazują, że 80% pacjentów z HAE wymagało pomocy z oddziału ratunkowego lub hospitalizacji < 1 raz w ciągu 6 miesięcy, z kolei 4% chorych zgłaszało się na oddział ratunkowy >1 raz w ciągu miesiąca. Według danych z 2015 r. odnotowano wzrost w powyższych odsetka odpowiednio do 83% i 5% (*Tachdijan 2020*).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę S52 – niedobory odporności inne niż HIV/AIDS, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem rozpoznania ICD-10 D84.1. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 D84.1	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 D84.1
2016	5 091	7 055	3 149,85	76	239 388,6
2015	4 850	7 118	3 500,21	73	255 515,33
2014	4 185	7 500	4 544,26	bd.	bd.
2013	4 399	8 004	4 637,13	85	394 156,05

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

HAE jest chorobą przewlekłą o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która w znacznym stopniu wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów (Farkas 2016). Wykazano, że wśród chorych z HAE obserwuje się pogorszenie jakości życia związane ze stanem fizycznym, psychicznym oraz społecznym. W porównaniu do zdrowych osób obserwuje się negatywny wpływ choroby na edukację, produktywność oraz zaangażowanie zawodowe wśród pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (Tachdijan 2020).

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 186 pacjentów z rozpoznaniem HAE wykazano, że 72% pacjentów z typem I lub II HAE oraz 76% pacjentów z typem III zgłosiło istotny, negatywny wpływ choroby na jakość życia. U prawie 40% pacjentów stwierdzono objawy umiarkowanej depresji, a u 10% ciężkiej (Bernstein 2018).

Ze względu na przewlekły charakter dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, możliwość pojawienia się pierwszych objawów we wczesnym dzieciństwie i kontynuacja dolegliwości w życiu młodzieńczym i dorosłym, istotnym wydaje się uwzględnienie aspektów wpływających na jakość życia pacjentów. Sugeruje się szerokie podejście w ocenie HRQoL (z ang. *Health-Related Quality of Life*) uwzględniające aspekt zdrowia fizycznego, stan psychologiczny, niezależność, relacje socjalne oraz perspektywę dziecka. Jednym z możliwych do zastosowania kwestionariuszy oceniających jakość życia wśród dzieci z HAE jest PedsQL (szczegóły przedstawione w załączniku 10.1.1) (Engel-Yeger 2017).

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

W badaniach oceniających jakość życia wśród pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zaobserwowano wyższy poziom stresu w porównaniu do rówieśników cierpiących z powodu innych chorób jak np. reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca typu I. Autorzy podkreślili, że dzieci z HAE doświadczają problemów z radzeniem sobie i przetwarzaniem emocji związanych z ich chorobą przewlekłą. Z kolei, nie zaobserwowano korelacji w zakresie liczby ataków HAE i jakości życia, szczególnie w kontekście relacji szkolnych i aspektów psychospołecznych. Wykazano jednak, że wśród pediatrycznych pacjentów z HAE stwierdza się wyższy poziom niepokoju w porównaniu do zdrowych rówieśników, co w połączeniu z częstym występowaniem ataków choroby istotnie obniża jakość życia. Wobec powyższego, wydaje się, że niewystarczająca kontrola choroby i powtarzające się ataki negatywnie wpływają na jakość życia pacjenta (*Bailey 2019*).

Powszechnie uważano, że wczesne występowanie pierwszych objawów choroby koreluje ze spadkiem jakości życia wśród pacjentów. Powyższa hipoteza została potwierdzona w badaniu oceniających wpływ HAE na jakość życia w zależności od wieku pacjenta. Wykazano, że wystąpienie pierwszych epizodów obrzęku we wczesnych latach dziecięcych ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia chorych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli (*Christiansen 2016*).

Tabela 9. Jakość życia pacjentów pediatrycznych w zależności od przedziału wiekowego (*Christiansen 2016*).

Wpływ HAE na jakość życia	1-5 lat, n (%)	6-10 lat, n (%)	11-15 lat, n (%)	16-20 lat, n (%)
BARDZO POZYTYWNY	0 (0.00)	3 (2.14)	1 (0.57)	0 (0.00)
POZYTYWNY	2 (1.43)	6 (4.29)	8 (4.57)	19 (15.08)
NEUTRALNY	27 (19.29)	36 (25.71)	48 (27.43)	44 (34.92)
NEGATYWNY	52 (37.14)	37 (26.43)	56 (32.00)	38 (30.16)
BARDZO NEGATYWNY	59 (42.14)	58 (41.43)	62 (35.43)	25 (19.84)

Badanie oceniające jakość życia wśród dzieci z Węgier i Izraela przy pomocy skali PedsQL 4.0. nie wykazało istotnych różnic w porównaniu dzieci z HAE do dzieci zdrowych pochodzenia węgierskiego. Z kolei, w przypadku pacjentów pediatrycznych z Izraela odnotowano istotnie niższą jakość życia w zakresie zdrowia fizycznego, relacji szkolnych i całkowitego HRQoL wśród pacjentów z rozpoznaniem HAE w porównaniu do zdrowych dzieci (*Engel-Yeger 2017*). W ocenie niepokoju oraz jego wpływu na jakość życia zaobserwowano, że wśród dzieci z HAE stwierdza się większy niepokój zarówno w przejściowej formie (odczuwany w konkretnych sytuacjach) oraz niepokój stanowiący indywidualną cechę osobowości (z ang. *trait anxiety*) wpływający na myśli, emocje oraz zachowania w codziennym życiu. Wydaje się, że stres psychiczny może być czynnikiem zapalnym dla wystąpienia ataku obrzęku, dlatego ocena

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

stopnia niepokoju u dzieci jest istotna z punktu widzenia postępowania terapeutycznego. Zaobserwowano wyższy poziom niepokoju wśród dzieci, u których dochodziło do większej liczby ataków. Ponadto, wyższy poziom niepokoju, a co za tym idzie niższą jakość życia odnotowano u pacjentów z epizodami ataków w obrębie jamy brzusznej, układu oddechowego oraz ataków obwodowych. Według danych literaturowych najwyższy poziom stresu i niepokoju został odnotowany wśród dzieci, które doświadczyły epizodów wywodzących się z jamy brzusznej (Kessel 2017).

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Obraz kliniczny oraz przebieg dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci jest zbliżony do dorosłych jednak obciążenie chorobą jest znacznie większe (Cancian 2020).

Według wielu źródeł występowanie ostrych ataków w obrębie jamy brzusznej jest bardzo częstą manifestacją HAE u dzieci. Wobec powyższego w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wszelkie rozpoznania odpowiedzialne za objawy tzw. „ostrego brzucha”, gdzie postępowanie opiera się na leczeniu operacyjnym. W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie uchyłka Meckela oraz skręt jajnika/jądra. Z uwagi na możliwość nieprawidłowego postawienia rozpoznania pacjenci pediatryczni z HAE bez wdrożonego na wczesnym etapie odpowiedniego leczenia są wysoce narażeni na zbędne zabiegi chirurgiczne (Nanda 2015).

Leczenie pacjentów pediatrycznych z HAE jest zbliżone do postępowania terapeutycznego u dorosłych. Należy jednak mieć na uwadze, że dostępność preparatów wysoce skutecznych w tej grupie wiekowej jest znacznie ograniczona. Aktualnie, w leczeniu ostrych ataków HAE wśród dzieci na terenie UE zarejestrowane są cztery produkty lecznicze – Firazyr, Berinert, Cinryze oraz Ruconest, jednak jedynie Berinert i Ruconest są objęte refundacją w warunkach polskich w tej grupie wiekowej (MZ 18/02/2020). Dodatkowo, refundacja jest ograniczona do leczenia ostrych, zagrażających życiu ataków HAE. Wobec powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą polskich pacjentów pediatrycznych jest dostęp do finansowanych technologii lekowych zalecanych w terapii ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, które w określonych lokalizacjach u dzieci mogą doprowadzić do wyjątkowo groźnych konsekwencji.

Ponadto podkreśla się, że w związku z przewlekłym charakterem schorzenia oraz jego istotnym wpływem na jakość życia, podczas wyboru odpowiedniej terapii należy uwzględnić sposób podania preparatu, który umożliwiłby stosowanie się do zaleceń. Produkty lecznicze aktualnie objęte finansowaniem

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

w warunkach polskich są podawane dożylnie, co oznacza, że wymaga się regularnych wizyt w placówkach medycznych w celu podania leku lub przeprowadzenia specjalnego szkolenia umożliwiającego samodzielne podanie w warunkach domowych. Według ekspertów leczenie w domu zmniejsza ryzyko opóźnienia podania leku, umożliwia prowadzenie leczenia w przyjaznych warunkach domowych, które jednocześnie wpływają na zmniejszenie poziomu stresu u chorego, który stanowi główny czynnik wyzwalający atak obrzęku. Sugeruje się, że prowadzenie samodzielnej terapii kontrolowanej przez pacjenta umożliwi szybsze ustąpienie objawów oraz poprawę jakości życia (*Farkas 2017*). **Uwzględniając powyższe aspekty, z punktu widzenia pacjenta pediatrycznego niezaspokojoną potrzebę chorych stanowią terapie, które mogą być aplikowane samodzielnie bez konieczności wizyt ambulatoryjnych lub specjalnych szkoleń.**

Na uwagę zasługuje również mechanizm działania leków aktualnie stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci. Krótki okres półtrwania preparatów, ryzyko nadwrażliwości na obce gatunkowo białko oraz ryzyko transmisji infekcji wirusowych w trakcie terapii sprawiają, że wśród niezaspokojonych potrzeb pacjentów pediatrycznych wyróżnia się również potrzebę terapii o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa (*Czarnobilska 2015*).

Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego może być produkt leczniczy Firazyr (ikatybant), który od 2017 roku jest zarejestrowany na terenie UE we wskazaniu do leczenia ostrych ataków HAE u młodzieży i dzieci od 2 r.ż. i starszych. Należy podkreślić, że ikatybant jest syntetycznym decapeptydem, którego produkcja jest niezależna od dostępu do osocza, co redukuje ryzyko ograniczenia dostępu do leku dla polskich pacjentów.

Należy zwrócić uwagę, że ikatybant stanowi jedyną dopuszczoną do obrotu technologię z możliwością podskórnego podania, co ułatwia samodzielne dawkowanie leku bez konieczności częstych wizyt w gabinetach lekarskich. Ponadto preparat cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wśród zdarzeń niepożądanych dominują reakcje w miejscu podania (*Czarnobilska 2015, ChPL Firazyr 2019*).

2.10 Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi rzadką, autosomalną dominującą chorobę cechującą się okresowymi, najczęściej spontanicznymi epizodami obrzęku zajmującego różne partie ciała, niekiedy stanowiąc poważne zagrożenie dla życia i zdrowia. Wobec powyższego leczenie pacjentów z tym roz-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

poznaniem wymaga podejścia indywidualnego i szczegółowego planu postępowania, co ma na celu zmniejszenie poważnych powikłań ataków, śmiertelności oraz poprawę jakości życia chorych. W ciągu ostatnich kilku lat leczenie HAE uległo znacznej poprawie umożliwiając pacjentom normalne życie. Postępowanie z chorym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym zarówno u dorosłych jak i dzieci oparte jest na trzech podstawowych strategiach: **leczeniu ostrych ataków, profilaktyki przedzabiegowej** oraz **rutynowym leczeniu profilaktycznym**. Wybór odpowiedniej terapii jest uzależniony od wielu czynników w tym od wieku pacjenta. Terapie dostępne dla chorych cechują się różnorodnymi mechanizmami działania, profilem bezpieczeństwa oraz drogą podania (*Jose 2016*). Należy mieć na uwadze, że całkowite wyleczenie HAE nie jest aktualnie możliwe, jednak dostępne terapie dają szansę na skuteczne zwalczanie objawów choroby (*Wahn 2020*).

Leczenie pacjentów pediatrycznych jest zbliżone do terapii dorosłych jednak wiąże się z wieloma dodatkowymi aspektami, które trzeba wziąć pod uwagę. Ze względu na wiek, w leczeniu pacjentów pediatrycznych zaangażowani są nie tylko sami pacjenci, ale także ich rodzice i opiekunowie w szkole. Dzieci są bardziej narażone na urazy, infekcje dróg oddechowych oraz stres psychiczny, dlatego częstość występowania ataków prowokowanych tymi czynnikami może być wyższa w porównaniu do pacjentów dorosłych. Według danych literaturowych większość pacjentów pediatrycznych nie wymaga rutynowego leczenia zapobiegawczego. W retrospektywnym badaniu klinicznym konieczność wdrożenia profilaktyki rutynowej odnotowano u ponad 18% dzieci w porównaniu do prawie 40% dorosłych. Z uwagi na łatwość przejścia ostrego ataku w zagrażający życiu epizod (np. w przypadku zajęcia górnych dróg oddechowych) w populacji pediatrycznej szczególną rolę pełni leczenie ostrych ataków obrzęku, a leczenie powinno być zawsze dostępne. Szczególne korzyści upatruje się w możliwości leczenia domowego, które po odpowiednim przeszkoleniu pozwala na szybkie podanie leku i uniknięcie poważnych konsekwencji obrzęku (*Farkas 2017*).

Dostępność technologii lekowych skutecznych w terapii HAE uległa znacznej poprawie w ostatnich latach, również w zakresie leczenia ostrych ataków HAE. Terapie te różnią się mechanizmem działania oraz sposobem podania. Skuteczność zastosowania większości leków została udowodniona w leczeniu pacjentów dorosłych, a niektórych również w populacji dzieci. Należy jednak zwrócić uwagę, że zakres dostępnych leków wśród pacjentów poniżej 12 roku życia jest wciąż wąski. Z uwagi na powyższe, leczenie pacjentów pediatrycznych od 2 roku życia jest wymagające, a możliwości terapeutyczne są aktualnie znacznie ograniczone (*Farkas 2017*).

W niniejszym rozdziale opisano poszczególne strategie postępowania w leczeniu HAE.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Leczenie ostrych ataków

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego uwarunkowane jest jego lokalizacją oraz nasileniem objawów. W stanach zagrożenia ostrą niewydolnością oddechową (występowanie stridoru lub znacznego obrzęku twarzy i górnych dróg oddechowych) należy rozważyć szybkie wykonanie intubacji dotchawiczej i postępowanie odpowiednie dla ostrej niewydolności oddechowej. Chorych z ostrym obrzękiem gardła i górnych dróg oddechowych powinno się obserwować przez co najmniej 24 godziny. Z kolei ostry obrzęk zlokalizowany obwodowo (ręce, stopy, krocze) może nie wymagać natychmiastowego leczenia, a w obrzęku żołądkowo-jelitowym stosuje się leczenie przeciwbólowe, rozkurczające, przeciwwymiotne oraz nawadnianie dożylnie (Nowicki 2020).

W leczeniu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II zaleca się jak najszybszą suplementację inhibitorem C1 esterazy (C1-INH) lub hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie swoistego receptora bradykininy typu 2 (B₂R). Stosuje się osoczo pochodny koncentrat C1-INH (pdC1-INH) lub rekombinowany analog ludzkiego C1-INH (konestat α), modulatory szlaku kinin (ekalantyd, ikatybant), świeżo mrożone osocze (Nowicki 2020).

W przypadku populacji pediatrycznej, podobnie jak u dorosłych, leczenie koncentratem pcC1-INH jest skuteczne, dobrze tolerowane i bezpieczne. Zaleca się takie postępowanie u pacjentów poniżej 12 roku życia. U dzieci należy szczególnie mieć na uwadze właściwe nawodnienie ze względu na zwiększoną podatność na hipowolemię i odwodnienie. W sytuacji nagłej, gdy powyższy preparat nie jest dostępny może być zastosowane osocze świeżo mrożone lub inaktywowane w dawce 10 ml/kg, jednak oba te preparaty są zalecane jako leczenie drugiego rzutu (Czarnobilska 2018). Według ekspertów Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w leczeniu ostrych ataków HAE w lokalizacjach: gardło, krtań, jama brzuszna zastosowanie znajdują Berinert, Cinryze, Ruconest i Firazyr (Porębski 2018).

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym stosowane jest u chorych poddawanych zabiegom związanym z uciskiem lub naruszającym ciągłość górnego odcinka przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych. W profilaktyce krótkoterminowej na około 1-6 godzin przed zabiegiem pacjentom podaje się koncentrat C1-INH w dawce zależnej od masy ciała (jak w leczeniu ostrej fazy HAE), a kolejna dawka powinna być przygotowana do podania w razie konieczności w czasie zabiegu. W przypadku, gdy koncentrat C1-INH nie jest dostępny stosuje się danazol w dawce 2,5 -10 mg/kg/d (maksymalnie 600

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

mg/d) przez 5 dni przed i 2 dni po zabiegu. Ewentualnie można stosować również mrożone osocze (Nowicki 2020).

Analogicznie w grupie pacjentów pediatrycznych leczeniem pierwszego rzutu przed zabiegiem są osoczo pochodne C1-INH. Ponadto, w kolejnych liniach, przy braku możliwości zastosowania pdC1-INH wyróżnia się możliwość zastosowania danazolu lub kwasu traneksamowego. Powyższe leki powinny być jednak zastosowane co najmniej 5 dni przed planowanym zabiegiem i kontynuowane przez około 2 dni. Podkreśla się, że w przypadku każdej z terapii przedzabiegowych powinna być dostępna terapia na żądanie w razie konieczności (Czarnobilska 2018). Należy jednak pamiętać, że powinno się unikać leków androgenowych u dzieci. Z uwagi na szereg działań niepożądanych w populacji pediatrycznej eksperci wyróżniają możliwość ich zastosowania w przypadku braku możliwości wdrożenia innego leczenia oraz w krótkich kursach. W profilaktyce przedzabiegowej wyróżniano również możliwość podawania świeżo mrożonego osocza, jednak brak jak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania wśród dzieci, ponadto terapia związana jest z ryzykiem nadwrażliwości i wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Podobnie w przypadku zastosowania leków przeciwkrzepliwych (np. kwas traneksamowy) brak jest wiarygodnych badań wskazujących na efektywność w profilaktyce przedzabiegowej u dzieci (Sabharwal 2017).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów choroby

Pacjenci pediatryczni w okresie przed dojrzeniem zazwyczaj nie wymagają rutynowej profilaktyki, a postępowanie „na żądanie” ostrych ataków HAE jest wystarczające (Sabharwal 2017).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze zaleca się pacjentom w zależności od częstości ataków (zwykle > 1/miesiąc), ich ciężkości, jakości życia chorych, dostępności opieki zdrowotnej i skuteczności leczenia ostrego obrzęku (Nowicki 2020). Wskazania dotyczące profilaktyki długoterminowej są takie same u młodzieży jak u dorosłych (Czarnobilska 2018).

Dotychczas zalecanym lekiem w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów jest koncentrat osoczo pochodny C1-INH. W terapii rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków możliwe jest zastosowanie danazolu, jednak jego długotrwałe stosowanie może prowadzić do rozwoju licznych skutków ubocznych: przyrostu masy ciała, zaburzeń miesiączkowania lub braku miesiączki oraz wirylizacji u kobiet, zmniejszenia libido, trądziku, męczliwości, bólu głowy, nadciśnienia tętniczego, cholestazy i zaburzeń czynności wątroby. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania androgenów jest rak wątrobowokomórkowy. Androgeny są zwykle niezalecane do stosowania u dzieci

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

w ramach profilaktyki długoterminowej przed osiągnięciem dojrzałości płciowej (5 st. wg skali Tanner). Efektem ich działania może być maskulinizacja i hipogonadyzm u chłopców oraz zaburzenia miesiączkowania u dziewcząt. Ponadto, obserwuje się przypadki zahamowania wzrastania z powodu przedwczesnego zarastania chrząstek nasadowych kości długich (Czarnobilska 2018). Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa powyższych leków szczególnie w populacji pediatrycznej raczej preferowanym postępowaniem jest wybór terapii kwasem traneksamowym. Według niektórych ekspertów kwas traneksamowy cechuje się większą korzyścią w porównaniu do EACA, należy jednak pamiętać, że nie można go stosować w przypadku dodatniego wywiadu w kierunku epizodów zakrzepowozatorowych lub trombofilii (Czarnobilska 2018, Sabharwal 2017). Kwas traneksamowy podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych, a działania niepożądane, zwykle miernie nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość (Porębski 2018a). Lek ten nie posiada jednak rejestracji we wspomnianym wskazaniu i jest stosowany *off-label*.

Wdrożenie długotrwałego, rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków choroby powinno być rozważone u każdego z pacjentów, u którego stosowanie dotychczasowego leczenia „na żądanie” nie pozwala na wystarczające zredukowanie częstości występowania ataków, co istotnie wpływa nie tylko na jakość życia chorych, ale potencjalnie zagraża również ich życiu. W wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych autorzy podają odmienne zalecenia dotyczące odpowiedniego momentu rozpoczęcia rutynowego leczenia zapobiegawczego. W tabeli poniżej podsumowano informacje odnalezione na ten temat w publikacjach stanowiących podsumowanie zaleceń klinicznych.

Tabela 10. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.

German Association of Scientific Medical Societies' (GASMS 2019)	French National Center for Angioedema (FNCA 2015)	United Kingdom Consensus (Longhurts 2015)	National Management Guidelines (NMG 2014)	Japanese Association for Complement Research (JACR 2012)
> 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”	> 5 ataków HAE w ciągu roku	≥ 2 ataki/tydz.	≥ 1 ciężki atak HAE w miesiącu, a leczenie ostrych ataków jest niewystarczające	pacjenci z rozpoznaniem HAE oraz przebyłym obrzękiem krtani w wywiadzie, objawami występującymi ≥ 1 raz w miesiącu i/lub objawami trwającymi przez > 5 dni w miesiącu

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego

W tabeli poniżej zestawiono preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego wraz z informacjami dotyczącymi dostępnych produktów leczniczych i rejestracji na terenie Europy i USA.

Tabela 11. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych stosowanych w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
ANTAGONISTA RECEPTORA BRADYKININY			
Firazyr® (Ikatybant)	30 mg u dorosłych dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała podanie podskórne (s.c.)	Leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego <u>u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych</u> z niedoborem inhibitora esterazy C1 (ChPL Firazyr 2019). Data rejestracji: 11.07.2008 r.^	Leczenie ostrych napadów HAE u <u>dorosłych ≥ 18 rż</u> (FDA Firazyr 2020) Data rejestracji: 25.08.2011 r.
PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE			
Takhyzo® (lanadelumab)	300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia) podanie podskórne (s.c.)	Rutynowe leczenie zapobiegawcze napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (ChPL Takhyzo 2019) Data rejestracji: 22.11.2018 r.	Rutynowe leczenie zapobiegawcze napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (FDA Takhyzo 2018) Data rejestracji: 23.08.2018 r.
OSOCZOPOCHODNE INHIBITORY C1-ESTERAZY			
Beriner® (pdC1-INH)	ostry napad: 20 j.m./kg m.c. profilaktyka przedzabiegowa: 1000 j.m. < 6 h przed zabiegiem; 15-30 j.m./kg m.c. u dzieci podanie dożylnie (i.v.)	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE) Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (ChPL Beriner 2017) Data rejestracji: 17.06.2009 (dawka 500 j.m.) 18.03.2015 (dawka 1500 j.m.)	Leczenie ostrych napadów obrzęku brzucha, twarzy lub krtani <u>u dorosłych i młodzieży z rozpoznaniem HAE</u> (FDA Beriner 2014) Data rejestracji: 2009 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
Cinryze® (pdC1-INH)	<p><u>Dorośli:</u> ostry napad: 1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 1000 j.m. co 3-4 doby profilaktyka krótkoterminowa: 1000 j.m. 24 h przed zabiegiem</p> <p><u>Dzieci:</u> ostry napad: 500-1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 500-1000 j.m. 24 h przed zabiegiem profilaktyka krótkoterminowa: 500 j.m. co 3-4 doby podanie dożylnie (i.v.)</p>	<p>Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (≥ 2 lat), z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym</p> <p>Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego (<i>ChPL Cinryze 2019</i>)</p> <p>Data rejestracji: 15.06.2011</p>	<p>Rutynowa profilaktyka napadów HAE u dorosłych, młodzieży i pacjentów pediatrycznych (≥ 6 rż) (<i>FDA Cinryze 2018</i>)</p> <p>Data rejestracji: 2008 r.</p>
Haegarda® (pdC1-INH)	2000-3000 IU podanie podskórne (s.c.)	-	<p>Rutynowa profilaktyka napadów HAE <u>u dorosłych i młodzieży</u> (<i>FDA Haegarda 2017</i>)</p> <p>Data rejestracji: 2017 r.</p>
REKOMBINOWANE INHIBITORY C1-ESTERAZY			
Ruconest® (rhC1-INH)	50 j/kg (≥ 84 kg m.c. 4200 j) podanie dożylnie (i.v.)	<p>Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego <u>u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych)</u> z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Ruconest 2020</i>)</p> <p>Data rejestracji: 28.10.2010</p>	<p>Leczenie ostrych napadów HAE <u>u dorosłych i młodzieży</u> (<i>FDA Ruconest 2014</i>)</p> <p>Data rejestracji: 2014 r.</p>
INHIBITOR KALIKREINY			
Kalbitor® (Ekalantyd)	30 mg podanie podskórne (s.c.)	-	<p>Leczenie ostrych napadów HAE <u>u pacjentów w wieku ≥ 12 lat</u> (<i>FDA Kalbitor 2014</i>)</p> <p>Data rejestracji: 01.12.2009</p>
ANDROGENY			
Danazol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	
Stanazolol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	
LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE			
Kwas traneksamowy	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	

^ od 14 września 2017 r. wskazanie rozszerzone o populację młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych (*CHMP 2017*).

Firazyz (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wobec powyższego, należy zwrócić uwagę, że w leczeniu HAE wyróżnia się kilka grup leków działających w odmiennych mechanizmach. Aktualnie w terapii pacjentów pediatrycznych w postępowaniu z ostrym atakiem HAE możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego Firazyr (ikatybant), Berinert (pdC1-INH), Cinryze (pdC1-INH) oraz Ruconest (rhC1-INH) zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami na terenie UE. Pozostałe terapie androgenowe i leki przeciwkrzepliwie nie posiadają rejestracji w leczeniu HAE u dzieci zarówno na terenie UE jak i USA.

Aktualny sposób finansowania leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Polsce

Obecnie w Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte są leki stosowane w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków HAE. Spośród leków zalecanych w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego żadna z substancji czynnych nie jest objęta finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje na temat refundacji leków stosowanych w terapii ostrych ataków oraz profilaktyki HAE zebrano w poniższej tabeli. Podano także wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla leków wymienianych w wytycznych, nie objęte rejestracją i refundacją we wnioskowanym wskazaniu w polskich warunkach.

Tabela 12. Finansowanie terapii ostrych ataków HAE oraz przedzabiegowego zapobiegania stanom ostrym w Polsce.

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 18/02/2020)	Zakres wskazań rejestracyjnych
Leczenie ostrych ataków			
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Berinert®	Przerywanie <u>ostrego, zagrażającego życiu ataku</u> wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną;	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (<i>hereditary angioedema</i> – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Berinert 2017</i>) [^]
ikatybant	Firazyr®	<u>Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów</u> obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Firazyr 2019</i>)
konestat α	Ruconest®	Przerwanie <u>ostrego, zagrażającego życiu ataku</u> dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Ruconest 2020</i>)

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 18/02/2020)	Zakres wskazań rejestracyjnych
Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym			
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Berinert®	Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (<i>hereditary angioedema</i> – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Berinert 2017</i>)
Preparaty wymieniane w wytycznych, nieobjęte rejestracją i refundacją w polskich warunkach we wnioskowanym wskazaniu			
danazol	Danazol Polfarmex®	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy. Danazol Polfarmex może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne. Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej. Danazol Polfarmex powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne lub niewskazane. (<i>ChPL Danazol Polfarmex 2008</i>)
kwask traneksamowy	Exacyl®	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Krwawienia spowodowane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą. Krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym. Krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku: krwawień z dróg rodnych (spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi lub występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy), krwawień z przewodu pokarmowego, krwiomoczu z dolnych dróg moczowych spowodowanego: gruczolakiem gruczołu krokowego lub nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego lub kamicą nerkową lub krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego; krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków) (<i>ChPL Exacyl 2015</i>).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 18/02/2020)	Zakres wskazań rejestracyjnych
	Tranexamic acid Accord®	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1. roku. Szczegółowe wskazania do stosowania obejmują: krwotok spowodowany uogólnioną lub miejscową fibrynolizą, taki jak: krwotok miesiączkowy i krwotok maciczny, krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzenia krwotoczne układu moczowego po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego lub zabiegach chirurgicznych w obrębie układu moczowego; zabiegi chirurgiczne otolaryngologiczne (wycięcie wyrostki adenoidalnych, wycięcie migdałków, ekstrakcja zęba), zabiegi chirurgiczne ginekologiczne lub zaburzenia położnicze, zabiegi chirurgiczne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz inne poważne interwencje chirurgiczne, takie jak zabiegi chirurgiczne dotyczące układu krążenia, opóźnienie krwotoku spowodowanego podaniem leku fibrynolitycznego (<i>ChPL Tranexamic acid Accord 2017</i>).

[^] wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Berinert nie wyróżnia konkretnej grupy wiekowej, jednak dawkowanie przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego odnosi się do dzieci, młodzieży i dorosłych.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku refundacją w warunkach polskich w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego objęte są preparaty: Berinert, Firazyr (z ograniczeniem do populacji dorosłych) oraz Ruconest (MZ 18/02/2020).

Leki oceniane przez AOTMiT w ostatnim roku

W ostatnim okresie na portalu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pod koniec stycznia 2020 r. pojawił się zapis o prowadzonej analizie słuszności objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro. Zdaniem Rady Przejrzystości objęcie finansowaniem lanadelumabu w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” jest niezasadne. Podobną opinię uzyskano w ocenie Prezesa Agencji AOTMiT. Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością objęcia refundacją powyższej technologii obok wątpliwości dotyczących efektów klinicznych była wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz prognozowane obciążenie budżetu płatnika publicznego (AOTMiT 2020). Ponadto, w czerwcu 2020 r. produkt Takhzyro (lanadelumab) został również poddany ocenie

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

w procedurze ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1). Rozpatrywano przypadek 19-letniego pacjenta z opornym na leczenie HAE dotychczas leczonego z zastosowaniem produktów Berinert, Danazol, Exacyl, Ruconest oraz Firazyr bez zadowalającego efektu. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT uznali za niezasadne objęcie refundacją powyższego leczenia. Z uwagi na wcześniejszą negatywną opinię komitetu AOTMiT w sprawie refundacji lanadelumabu oraz założenia RDTL, które uwzględniają podawanie leku przez 3 miesiące, podczas gdy terapia lanadelumabem dotyczy podawania w horyzoncie dożywotnym nie jest zasadne pozytywne zaopiniowanie przedmiotowego wniosku (AOTMiT 2020a).

2.11 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych postępowania terapeutycznego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poszukiwano dokumentów opublikowanych przez krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne w latach 2012-2020. W poniższych podrozdziałach przedstawiono zalecenia odnoszące się do leczenia ostrych ataków HAE u dzieci.

Data ostatniego wyszukiwania: 12 lipca 2020 r.

- *European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases*
- *Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy*
- *Canadian Hereditary Angioedema Network*
- *German Association of Scientific Medical Societies*
- *Polskie Towarzystwo Alergologiczne*
- *World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology*
- *Konsensus Ekspertów Międzynarodowych*
- *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board*
- *French National Center for Angioedema*
- *United Kingdom Consensus*
- *National Management Guidelines*
- *Hereditary Angioedema International Working Group*
- *Japanese Association for Complement Research*

Z uwagi na zbliżone wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z pacjentami dorosłymi i dziećmi, w przypadku braku wyszczególnionych zaleceń odnoszących się do populacji pediatrycznej w poniższych podrozdziałach przedstawiano zalecenia dla dorosłych. Ponadto, z uwagi na wnioskowane wskazanie, w poniższych podrozdziałach zawarto wyłącznie rekomendacje dotyczące leczenia ostrych ataków HAE (w skład których wchodzi ataki w obrębie gardła, krtani oraz jamy brzusznej zakwalifikowane jako zagrażające życiu), pomijając zalecenia uwzględniające profilaktykę przedzabiegową i rutynową, które nie stanowią przedmiotu niniejszego raportu.

2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez stanowisko **Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego** opublikowane w 2018 roku, w których zawarto informacje dotyczące postępowania z dziećmi z rozpoznaniem HAE. W rekomendacjach podkreślano możliwość leczenia ostrych ataków HAE w lokalizacjach: gardło, krtani, jama brzuszna przy zastosowaniu preparatów: Berinert, Cinryze (z zaznaczeniem, że preparat nie jest dostępny w Polsce), Ruconest i **Firazyr**. Ekspertki podkreślają, że leczenie napadów HAE powinno zostać wdrożone jak najszybciej. W Polsce leczenie osoczopochodnymi i rekombinowanymi preparatami C1-INH oraz antagonistą receptora B2 jest refundowane tylko w ostrych zagrażających życiu atakach HAE-C1-INH obejmujących gardło, krtani lub jamę brzuszną. W przypadkach obrzęków o innej lokalizacji leczenie tymi preparatami nie jest refundowane. Uzupełniająco stosuje się leki analgetyczne, antyśpazmolytyczne, przeciwwymiotne oraz wlewy płynów izotonicznych jako leczenie objawowe (Porębski 2018, MZ 18/02/2020).

2.11.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.11.2.1 *European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez europejskie towarzystwa **European Society for Immunodeficiencies** oraz **European Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases** opublikowane w 2020 r., w których zawarto rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. W publikacji nie wyszczególniono osobnych rekomendacji dotyczących populacji pediatrycznej. W leczeniu ostrych ataków HAE wyróżniono

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

możliwość zastosowania produktów leczniczych, takich jak Berinert, szczególnie gdy obrzękiem zajęta jest twarz, jama brzuszna lub krtań. Ponadto, w terapii ostrych ataków u młodzieży i dorosłych możliwe jest zastosowanie produktu Ruconest. Alternatywą dla inhibitorów C1-esterazy jest antagonistą receptora dla bradykininy - **ikatybant (Firazyr)**, który tak jak ekalantyd (Kalbitor), jest rekomendowany w terapii ostrych ataków HAE (*ESID/ERN RITA 2020*).

2.11.2.2 Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane w 2020 r. przez australijskie towarzystwo **Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy**. Autorzy rekomendacji wyszczególnili zalecane postępowanie w leczeniu ostrych ataków HAE. Podkreślono, że w warunkach Australii i Nowej Zelandii terapie dostępne w leczeniu ostrych epizodów HAE to **Firazyr (ikatybant)** oraz osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert, Cinryze). Według ekspertów powyższe preparaty są skuteczne i bezpieczne w terapii obrzęków w każdej lokalizacji. Ikatybant może być stosowany w samodzielnym podaniu podskórnym. Z uwagi na łatwość podawania, autorzy wytycznych podkreślają, że jest to technologia preferowana jako pierwsza linia leczenia ostrych ataków HAE. Osoczopochodne inhibitory C1-esterazy są podawane dożylnie, dlatego zazwyczaj wymagają wizyt ambulatoryjnych lub wcześniejszego, odpowiedniego przeszkolenia. Wobec powyższego pdC1-INH są preferowane w leczeniu ostrych ataków HAE u kobiet ciężarnych lub karmiących, dzieci poniżej 2 roku życia, w przypadku, gdy ikatybant jest przeciwwskazany lub źle tolerowany oraz po nieskuteczności leczenia ikatybantem (*ASCIA 2020*).

2.11.2.3 Konsensus niemieckich ekspertów

W czerwcu 2020 r. opublikowano dokument stanowiący konsensus ekspertów krajów niemieckojęzycznych (Niemcy, Austria, Szwajcaria) mający na celu dyskusję i opracowanie rekomendacji strategii postępowania w leczeniu HAE typu I lub II wśród pacjentów pediatrycznych (*Wahn 2020*).

Według autorów zaleceń wszystkie technologie zarejestrowane w terapii HAE są skuteczne. W momencie tworzenia rekomendacji pdC1-INH posiadały najszerszy zakres zarejestrowanych wskazań i stanowiły najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu tzw. „na żądanie”, czyli w terapii ostrych napadów HAE oraz w rutynowym i krótkotrwałym (przedzabiegowym) stosowaniu wśród pacjentów ze wszystkich grup wiekowych. Ogółem, w leczeniu ostrych napadów HAE w populacji pediatrycznej rekomenduje się pdC1-INH lub **ikatybant** (szczególnie u dzieci powyżej 2 rż.). Z uwagi na brak dostępnych

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

badan̄ bezpośrednio porównujac̄y powyższe terapie nie nadano priorytetu żadnej z technologii. Podkreśla się, że ostateczna decyzja dotycząca wyboru leczenia powinna być podjęta po uwzględnieniu czynników osobniczych i dostępności terapeutycznych. Wśród preparatów należących do rodziny leków pdC1-INH eksperci wyróżniają możliwość zastosowania produktów Berinert i Cinryze w leczeniu ostrych napadów HAE (*Wahn 2020*).

Ze względu na bezpieczeństwo wśród pacjentów pediatrycznych, osiągnięto konsensus w sprawie konieczności leczenia każdego z napadów HAE u dzieci w wieku < 6 lat. Włączenie leczenia sugeruje się również powyżej 6 r.ż, jednak w wyselekcjonowanych przypadkach możliwe jest postępowanie wycze-
kujące. Podkreśla się konieczność leczenia napadów zlokalizowanych w okolicach głowy i szyi, w szczególności zajmujących drogi oddechowe (*Wahn 2020*).

W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje dotyczące leczenia ostrych napadów HAE w zależności od wieku.

Tabela 13. Podsumowanie rekomendacji leczenia ostrych napadów HAE w zależności od wieku (*Wahn 2020*).

Grupa wiekowa [lata]	0–2	2–6	6–12	≥ 12
Technologia lekowa	Berinert (<i>i.v.</i>)	Berinert (<i>i.v.</i>) Cinryze (<i>i.v.</i>) Firazyr (s.c.)	Berinert (<i>i.v.</i>) Cinryze (<i>i.v.</i>) Firazyr (s.c.)	Berinert (<i>i.v.</i>) Cinryze (<i>i.v.</i>) Ruconest (<i>i.v.</i>) Firazyr (s.c.)

2.11.2.4 *International/Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)*

W wytycznych z 2019 r. opracowanych przez kanadyjskie towarzystwo **Canadian Hereditary Angioedema Network** stanowiących aktualizację rekomendacji z 2014 r. poszerzoną o zalecenia międzynarodowe zawarto dane uwzględniające terapie w populacji pediatrycznej. Autorzy rekomendacji podkreślają, że pdC1-INH stanowią skuteczną terapię ostrych ataków HAE zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Podobnie, eksperci osiągnęli konsensus w zakresie rekomendacji dotyczącej ikatybantu. **Ikatybant** został uznany za lek skuteczny w terapii ostrych ataków HAE u dorosłych i dzieci. Podobnie w przypadku produktu leczniczego Ruconest. Ekalantyd uznano za preparat skuteczny w leczeniu dorosłych i młodzieży. W wytycznych podkreślono, że w leczeniu ostrych ataków HAE nie powinno stosować się androgenów oraz kwasu traneksamowego. Zastosowanie osocza świeżo mrożonego może być wdrożone jedynie,

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

gdy pozostałe metody nie są dostępne. Wszystkie powyższe zalecenia uzyskały status rekomendacji silnych (CHAN 2019).

2.11.2.5 *Germany Association of Scientific Medical Societies (GASMS)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 r. przez niemieckie towarzystwo **Germany Association of Scientific Medical Societies**, w których zawarto zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci. Preparatem rekomendowanym do stosowania w tej populacji pacjentów jest Berinert. Ponadto, wśród dzieci powyżej 2 roku życia wyróżniono możliwość zastosowania produktu leczniczego Cinryze oraz **Firazyr**. Wśród pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 12 lat zadowalającą skutecznością cechuje również produkt Ruconest (GASMS 2019).

2.11.2.6 *World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)*

Zalecenia dotyczące leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zostały również zawarte w opracowaniu **World Allergy Organization** oraz **European Academy of Allergy and Clinical Immunology** opublikowanym w 2018 r. W dokumencie przedstawiono zalecenia uwzględniające postępowanie w populacji pediatrycznej. Podobnie, jak w przypadku dorosłych w postępowaniu w ostrym ataku HAE rekomenduje się preparaty C1-INH wśród pacjentów poniżej 12 rż. (rekomendacja silna). Autorzy podkreślają, że w momencie tworzenia wytycznych pdC1-INH stanowiły jedyne preparaty zarejestrowane do leczenia ostrych ataków HAE u dzieci. W przypadku braku dostępności takiego leczenia preferują raczej zastosowanie osocza inaktywowanego detergentami (SDP, z ang. *solvent detergent plasma*) nad osoczem świeżo mrożonym (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*), jednak oba preparaty powinny być rozważane w kategoriach leczenia II linii. Rekombinowane inhibitory C1-esterazy oraz ekalanzyd stanowią technologie zalecane w leczeniu młodzieży. Autorzy wytycznych zwracają uwagę na rejestrację ikatybantu w leczeniu dzieci i młodzieży z HAE oraz toczące się badania kliniczne oceniające jego efektywność kliniczną (w momencie tworzenia rekomendacji) (WAO/EAACI 2018).

2.11.2.7 *Międzynarodowy konsensus ekspertów*

Odnaleziono wytyczne stanowiące konsensus ekspertów międzynarodowych opublikowane w 2016 r., w których zawarto rekomendacji dotyczące postępowania w przypadku HAE w populacji pediatrycznej. Autorzy wytycznych podkreślają, że w przypadku obrzęku górnych dróg oddechowych leczenie powinno zostać wdrożone natychmiast, ponieważ wcześniejsze rozpoczęcie terapii zmniejsza czas trwania

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

napadu i ryzyko poważnych konsekwencji. Ponadto, zwraca się uwagę na korzyści leczenia domowego – według autorów u każdego pacjenta powinno rozważyć się możliwość samodzielnego prowadzenia leczenia. W kontekście technologii lekowych zalecanym preparatem w leczeniu dzieci są pdC1-INH – Berinert i Cinryze. Ponadto, zastosowanie znajduje preparat Kalbitor oraz **Firazyr**. W publikacji zawarto szczegółowe dane dotyczące rejestracji poszczególnych technologii, jednak opracowanie zostało opublikowane w 2016 roku i przedstawione tam dane nie są aktualne na chwilę obecną, dlatego zostały pominięte w niniejszym podrozdziale (*Farkas 2017a*).

2.11.2.8 *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board*

Odnaleziono dokument opublikowany w 2016 r. przez *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* w składzie 11 członków z doświadczeniem w zakresie leczenia HAE u dzieci. W publikacji zawarto konsensus dotyczący rekomendacji postępowania w diagnostyce i leczeniu ostrych ataków oraz rutynowej profilaktyki HAE w populacji pediatrycznej (*Frank 2016*).

Autorzy zwracają uwagę, że dzieci powinny mieć dostęp do co najmniej 2 standardowych dawek leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu ostrych ataków HAE. W momencie tworzenia wytycznych rejestracją w leczeniu ostrych epizodów HAE objęte były produkty: Berinert, stanowiący leczenie I wyboru wśród dzieci w każdym wieku oraz Kalbitor i Ruconest – preparaty dostępne w leczeniu młodzieży. W opracowaniu zwrócono uwagę na rejestrację produktu leczniczego Firazyr w leczeniu ostrych ataków HAE w UE, jednak w momencie tworzenia rekomendacji preparat nie był zarejestrowany przez FDA do stosowania u dzieci. Podkreśla się również, że dane zawarte w wytycznych pochodzą z 2016 r. i nie przedstawiają aktualnych informacji (*Frank 2016*).

2.11.2.9 *French National Center for Angioedema (FNCA)*

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia sformułowane przez francuskich ekspertów *French National Center of Angioedema* i opublikowane w 2015 roku, dotyczące postępowania w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*FNCA 2015*).

Autorzy wytycznych zalecają wprowadzenie specyficznego leczenia tak szybko, jak to tylko możliwe, jeśli u pacjenta stwierdza się ciężki atak HAE. Eksperci zalecają zastosowanie **ikatybantu (Firazyr)** lub **C1-INH (Berinert)** samodzielnie lub przez przeszkoloną osobę trzecią. W przypadku nagłego epizodu, po podaniu wyżej wymienionego leczenia pacjenci powinni zostać pod obserwacją w szpitalu przy-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

najmniej przez 6 godzin. Nie ma konieczności badania laryngologicznego u tych chorych, ponieważ mogłoby dojść do zaostrzenia objawów (FNCA 2015).

2.11.2.10 *United Kingdom Consensus*

W 2014 roku opublikowano dokument stanowiący konsensus ekspertów z Wielkiej Brytanii dotyczący postępowania z chorymi z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (Longhurts 2015).

W leczeniu ostrego ataku HAE zaleca się stosowanie **pdC1-INH** (Berinert, Cinryze), **rhC1-INH** (Ruconest) lub **ikatybantu (Firazyr)**. W przypadku dzieci pdC1-INH stanowi leczenie I wyboru w terapii ostrych ataków HAE. Leczenie androgenami u dzieci jest przeciwwskazane (Longhurts 2015).

2.11.2.11 *National Management Guidelines (NMG)*

Odnaleziono publikację stanowiącą opis dwóch przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wraz z przeglądem systematycznym aktualnych wytycznych praktyki klinicznej z 2014 roku.

Eksperci zalecają wdrożenie leczenia w miarę możliwości jak najszybciej. Rekomenduje się zastosowanie **pdC1-INH** w ramach terapii I wyboru. U dorosłych pacjentów możliwe jest także zastosowanie rekombinowanego C1-INH – **rhC1-INH**. Ponadto, autorzy wyróżniają możliwość zastosowania również innych preparatów jak **ikatybant** oraz **ekalantyd**. W przypadku braku możliwości zastosowania powyższych leków zaleca się rozważenie podania **osocza świeżo mrożonego**. W przypadku pacjentów, którzy są na stałe leczeni androgenami w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, w leczeniu ostrego ataku HAE skuteczne może okazać się podwojenie dawki przewlekle stosowanego preparatu androgenowego (NMG 2014).

2.11.2.12 *Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej stanowiące konsensus grupy roboczej **Hereditary Angioedema International Working Group** opublikowane w 2014 roku, dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i podejścia terapeutycznego do obrzęku naczynioruchowego (HAIWG 2014).

Celem leczenia pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest zmniejszenie częstości i ciężkości ataków HAE, umieralności z powodu obrzęku krtani oraz prewencja i odwrócenie skutków obrzęku. Autorzy wytycznych HAIWG zalecają, aby każdego z pacjentów z HAE zaopatrzyć

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

w lek stosowany podczas ataków HAE o udowodnionej skuteczności. W leczeniu ostrego ataku HAE rekomenduje się zastosowanie produktów: Berinert, Firazyr i Kalbitor (HAIWG 2014).

2.11.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono jeden dokument stanowiący rekomendacje opracowane przez polskie towarzystwo oraz 12 dokumentów będących zaleceniami międzynarodowych i zagranicznych ekspertów. Podsumowanie odnalezionych zaleceń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Towarzystwo (źródło)	Rok	Leczenie ostrego ataku HAE
WYTYCZNE KRAJOWE		
<i>Sekcja HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (Porębski 2018)</i>	2018	W leczeniu ostrego ataku HAE u dzieci możliwe zastosowanie produktów leczniczych: Berinert, Cinryze, Ruconest, Firazyr [^] .
WYTYCZNE ZAGRANICZNE		
<i>European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID/ERN RITA 2020)</i>	2020	W leczeniu ostrego ataku HAE możliwe zastosowanie produktów leczniczych: Berinert (zajęcie twarzy, jamy brzusznej, krtani), Ruconest, Firazyr , Kalbitor.
<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI 2020)</i>	2020	Firazyr preferowany jako I linia leczenia w terapii ostrych ataków HAE. pdC1-INH (Berinert, Cinryze) rekomendowane jako II linia leczenia lub jako I linia leczenia u kobiet w ciąży/karmiących, dzieci < 2 rż, gdy ikatybant jest przeciwwskazany/nietolerowany/nieskuteczny.
<i>Konsensus niemieckich ekspertów (Wahn 2020)</i>	2020	pdC1-INH, Firazyr rekomendowane w leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci .
<i>Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN 2019)</i>	2019	pdC1-INH, Firazyr , Ruconest rekomendowane w leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci i dorosłych. Ekalantyd zalecany do stosowania w powyższym wskazaniu u młodzieży i dorosłych.
<i>German Association of Scientific Medical Societies' (GASMS 2019)</i>	2019	W leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci rekomenduje się: Berinert, Cinryze (od 2 rż.), Firazyr (od 2 rż.), Ruconest (od 12 rż.)
<i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WHO/EAACI 2018)</i>	2018	W leczeniu ostrych ataków u dzieci < 12 rż. rekomenduje się preparaty pdC1-INH. Autorzy podkreślają również możliwość zastosowania SDP i FFP, rhC1-INH, ekalantylu i ikatybantu.
<i>Konsensus ekspertów międzynarodowych (Farkas 2017a)</i>	2017	Rekomendowane leczenie ostrych ataków HAE u dzieci : Berinert, Cinryze, Kalbitor oraz Firazyr .
<i>Medical Advisory Board (MAB) (Frank 2016)</i>	2016	Rekomendowane leczenie ostrych ataków HAE u dzieci : Berinert, Kalbitor oraz Ruconest.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Towarzystwo (źródło)	Rok	Leczenie ostrego ataku HAE
French National Center for Angioedema (FNCA 2015)	2015	W leczeniu ostrego ataku HAE rekomenduje się zastosowanie ikatybantu (Firazyr) oraz C1-INH (Berinert).
United Kingdom Consensus (Longhurts 2015)	2014	W przypadku dzieci leczenie I rzutu ostrego ataku HAE opiera się na zastosowaniu pdC1-INH (Berinert, Cinryze). W leczeniu możliwe również zastosowanie ikatybantu (Firazyr) i rhC1-INH (Ruconest).
National Management Guidelines (NMG 2014)	2014	W leczeniu ostrego ataku HAE rekomenduje się zastosowanie pdC1-INH jako terapii I wyboru. U dorosłych możliwe zastosowanie rhC1-INH. Autorzy podkreślają możliwość leczenia ikatybantem lub ekalantrydem. W kolejnych liniach zastosowanie znajduje FFP.
Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG 2014)	2014	W leczeniu ostrego ataku HAE rekomenduje się zastosowanie produktów: Berinert, Firazyr i Kalbitor.

[^] zdaniem ekspertów leczenie napadów HAE należy rozpocząć najszybciej, jak to tylko możliwe. Zwrócono uwagę, że w Polsce leczenie osoczopochodnymi i rekombinowanymi preparatami C1-INH oraz antagonistą receptora B2 jest refundowane tylko w ostrych, zagrażających życiu atakach HAE-C1-INH obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną. W przypadku obrzęku w innej lokalizacji leczenie tymi preparatami nie jest refundowane.

Według większości towarzystw naukowych Firazyr (ikatybant) stanowi technologię lekową rekomendowaną w leczeniu ostrego ataku HAE. Eksperti niektórych towarzystw (w tym ASCIA, CHAN, GASMS, MAB) podkreślają skuteczność ocenianej interwencji wśród pacjentów pediatrycznych. Autorzy australijskich rekomendacji podkreślają ponadto, że Firazyr stanowi technologię preferowaną jako I linia leczenia w terapii ostrych ataków HAE.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

3 Wybór populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Firazyr (ikatybant)

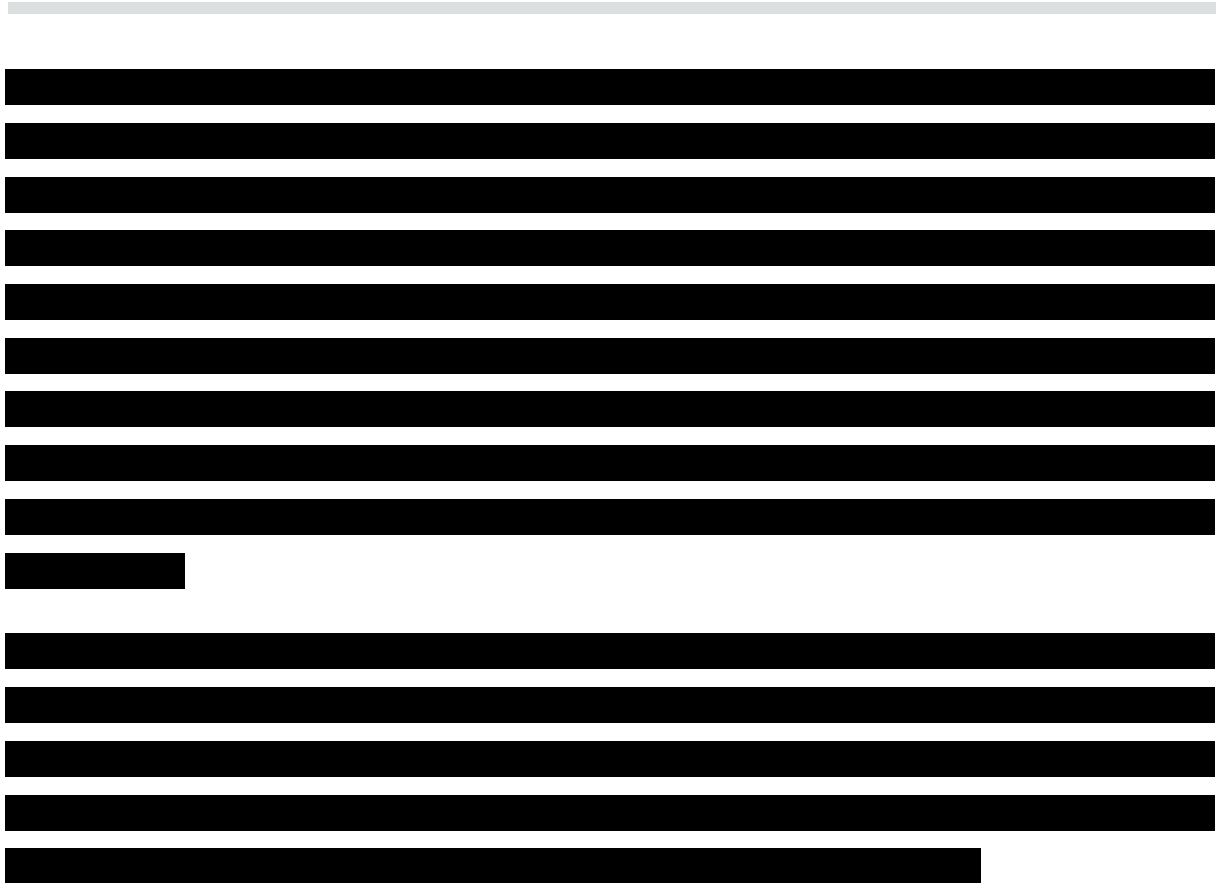
w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

5 Opis ocenianej interwencji – Firazyr (ikatybant)

Produkt leczniczy Firazyr zawiera substancję czynną ikatybant, która należy do selektywnych, kompetycyjnych antagonistów receptora bradykininy typu 2. Ikatybant stanowi syntetyczny decapeptyd przypominający swoją strukturą cząsteczkę bradykininy (*ChPL Firazyr 2019*).

Ikatybant jest stosowany w pojedynczych podskórnych wstrzyknięciach, które w populacji pediatrycznej przeliczane są względem masy ciała. Preparat podawany jest podskórnie (*ChPL Firazyr 2019*).

Firazyr został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2008 r. jednak od 2017 r. produkt może być stosowany u młodzieży i dzieci od 2 roku życia w leczeniu objawowym ostrych ataków HAE (*CHMP 2017*). Należy zwrócić uwagę, że w 2003 r. ikatybant uzyskał status leku sierociego na terenie UE w leczeniu HAE (*EMA 2003*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z lutego 2019 r. (*ChPL Firazyr 2019*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Firazyr (ikatybant).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Block 2 & 3 Miesian Plaza 50 – 58 Baggot Street Lower Dublin 2 D02 Y754, Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/461/001

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

	zienie do obrotu	EU/1/08/461/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lipca 2008 r. Data przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	luty 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym
	Kod ATC	B06AC02
	Dostępne preparaty	Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Mechanizm działania</u> HAE (choroba autosomalna dominująca) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. HAE przejawia się w postaci przemijających napadów obrzęku podskórnego i (lub) podśluzówkowego, obejmującego górne drogi oddechowe, skórę i przewód pokarmowy. Napad zwykle trwa 2 do 5 dni. Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny 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.
		<u>Działanie farmakodynamiczne</u> U zdrowych, młodych osób ikatybant podawany w dawkach 0,8 mg/kg przez 4 godziny, 1,5 mg/kg/dobę lub 0,15 mg/kg/dobę przez 3 dni zapobiegał indukowanej bradykininą hipotonii, rozszerzeniu naczyń i odruchowej tachykardii. Wykazano, że ikatybant jest kompetycyjnym antagonistą w warunkach, gdy dawkę bradykininy w teście prowokacji zwiększono 4-krotnie.
		<u>Właściwości farmakokinetyczne</u> Farmakokinetyka ikatybantu została określona w badaniach z zastosowaniem leku podawanego zdrowym ochotnikom i pacjentom zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Profil farmakokinetyczny ikatybantu u pacjentów z HAE jest podobny jak u zdrowych ochotników.
		<u>Wchłanianie</u> Po podaniu podskórnym bezwzględna biodostępność ikatybantu wynosi 97%. Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia wynosi około 30 minut. <u>Dystrybucja</u> Objętość dystrybucji ikatybantu (Vss) wynosi około 20-25 l. Lek wiąże się z białkami osocza w 44%.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<p style="text-align: center;">Wskazanie</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Eliminacja</p> <p>Ikatybant jest eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionego leku. Klirens wynosi około 15-20 l/h i jest niezależny od dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej w osoczu wynosi około 1-2 godzin.</p> <p>Biotransformacja</p> <p>Ikatybant jest intensywnie metabolizowany przez enzymy proteolityczne do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane głównie z moczem. Badania <i>in vitro</i> potwierdziły, że ikatybant nie jest rozkładany w oksydacyjnych szlakach metabolicznych i nie jest inhibitorem głównych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz nie indukuje CYP 1A2 i 3A4.</p> <p>Szczególne populacje</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Dane sugerują występowanie związanego z wiekiem spadku klirensu prowadzącego do około 50-60% większej ekspozycji w grupie pacjentów w podeszłym wieku (75-80 lat) w porównaniu z pacjentami w wieku 40 lat.</p> <p>Płeć</p> <p>Dane sugerują, że nie ma różnicy w klirensie między kobietami a mężczyznami po uwzględnieniu różnic w masie ciała.</p> <p>Niewydolność wątroby i nerek</p> <p>Ograniczone dane sugerują, że ekspozycja na ikatybant nie jest uzależniona od niewydolności wątroby lub nerek.</p> <p>Rasa</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności leku dla danej rasy. Dostępne dane dotyczące ekspozycji nie wykazują różnic pomiędzy rasą inną niż biała (n=40) i białą (n=132).</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne ikatybantu określono u dzieci i młodzieży z HAE w badaniu HGTFIR-086. Po pojedynczym podaniu podskórnym (0,4 mg/kg do maksymalnie 30 mg) czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku wynosi około 30 minut a pozorny okres półtrwania około 2 godzin. Nie obserwowano różnic w ekspozycji na ikatybant między pacjentami z HAE, u których wystąpił atak a pacjentami z HAE, u których atak nie wystąpił. Populacyjne modelowanie farmakokinetyczne przy użyciu danych dotyczących dorosłych oraz dzieci i młodzieży wykazało, że klirens ikatybantu związany jest z masą ciała. U dzieci i młodzieży z HAE odnotowano mniejsze wartości dla klirensu przy mniejszej masie ciała. Na podstawie modelowania w zakresie grupy wagowej przewidywana ekspozycja na ikatybant u dzieci i młodzieży z HAE jest niższa niż ekspozycja obserwowana w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z HAE.</p> <p>Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.</p> <p>Firazyr jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.</p>
	<p>Dawkowanie</p> <p>Dorośli</p>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Zalecana dawka dla dorosłych 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.

Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę produktu Firazyr na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) podano w tabeli poniżej.

Masa ciała [kg]	12 - 25	26 - 40	41 - 50	51 - 65	> 65
Dawka [mg] (ml)	10 (1,0)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)	30 (3,0)

W badaniu klinicznym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Firazyr na jeden atak HAE. Brak zaleceń dotyczących schematu podawania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub dzieci o masie ciała ≤ 12 kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa leku Firazyr jest nieznane.

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.

Sposób podania leku

Firazyr jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha. Firazyr roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać powoli ze względu na podawaną objętość. Każda ampułko-strzykawka z produktem Firazyr jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Więcej informacji dotyczących podawania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podanie przez opiekuna/ samodzielne podanie

Decyzję o rozpoczęciu podawania przez opiekuna lub samodzielnego podawania produktu Firazyr powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Dorośli

Firazyr może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<p>Przeciwwskazania</p>	<p><i>Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat</i></p> <p>Firazyr może być podawany przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Ataki w obrębie krtani</u></p> <p>Pacjenci z atakami w obrębie krtani, po wstrzyknięciu powinni być leczeni w odpowiedniej placówce służby zdrowia dopóki lekarz prowadzący nie uzna, że wypisanie pacjenta do domu jest bezpieczne.</p> <p><u>Choroba niedokrwienna serca</u></p> <p>W warunkach niedokrwienia może teoretycznie wystąpić pogorszenie czynności serca i spadek przepływu wieńcowego na skutek antagonistycznego działania leku na receptor bradykininy typu 2. Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Firazyr pacjentom z ostrą chorobą niedokrwienną serca lub niestabilną dusznicą bolesną.</p> <p><u>Udar</u></p> <p>Choć istnieją dowody na korzystny wpływ blokady receptora B2 bezpośrednio po udarze, to jednak istnieje teoretyczna możliwość, że ikatybant może osłabiać korzystne w późnej fazie neuroprotektoryjnego działania bradykininy. W związku z tym należy zachować ostrożność przy podawaniu ikatybantu pacjentom w okresie kilku tygodni po udarze.</p> <p><i>Podanie przez opiekuna / samodzielne podanie</i></p> <p>U pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali produktu Firazyr, pierwsze podanie należy wykonać w placówce medycznej lub pod kontrolą lekarza. W przypadku niedostatecznego złagodzenia lub nawrotu objawów po samodzielnym podaniu lub podaniu przez opiekuna zaleca się, aby pacjent zgłosił się lub opiekun zgłosił pacjenta do lekarza. Osobom dorosłym kolejne dawki, które mogą być konieczne przy tym samym ataku należy podawać w placówce służby zdrowia. Brak danych dotyczących podawania kolejnych dawek w przypadku, gdy atak nie ustąpił po pierwszej dawce u młodzieży lub dzieci. Pacjenci, u których wystąpił atak w obrębie krtani, powinni zawsze zgłaszać się do lekarza i należy ich obserwować w placówce medycznej także po wstrzyknięciu produktu w domu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia więcej niż jednego ataku HAE produktem Firazyr u dzieci i młodzieży.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Firazyr jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.</p>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Firazyr jest objęty refundacją w warunkach polskich w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedzicznych obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 (MZ 18/02/2020).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

W 2015 roku produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) został poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w kontekście zasadności objęcia finansowaniem we wskazaniu do leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. W wyniku przeprowadzonej analizy Rada Przejrzystości uznała za **zasadne** objęcie refundacją ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zwiększenia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Uwzględniając wówczas aktualne rekomendacje kliniczne, dostępne dowody naukowe oraz koszty leczenia, członkowie Rady uznali, że przy możliwości zastosowania w napadzie HAE 3 dostępnych leków (Firazyr, Ruconest, Berinert), powinny się one znaleźć we wspólnej grupie limitowej (SRP 31/2015). Przeciwnie, w opinii Prezesa Agencji produkt leczniczy Firazyr nie powinien zostać objęty refundacją we wskazaniu do leczenia ostrych napadów HAE u dorosłych. Swoją rekomendację oparto na wynikach dostępnych badań klinicznych, na podstawie których możliwość porównania efektywności klinicznej ikatybantu z istniejącymi opcjami terapeutycznymi była ograniczona. Ponadto, stwierdzono, że możliwość samodzielnego podawania leku, pomimo oczywistych korzyści wynikających z wygody pacjenta, wiąże się równocześnie z wyższymi kosztami dla płatnika oraz brakiem kontroli efektów po podaniu leku. Dodatkowo, zakładając, że stosowanie ikatybantu cechuje się podobną skutecznością co aktualnie dostępne technologie lekowe, w opinii Prezesa AOTMiT objęcie refundacją kolejnej substancji w omawianym wskazaniu bez poprawy efektywności leczenia i zdrowotności populacji, przy jednocześnie wyższych kosztach leczenia jest **niezasadne** (AOTMiT 22/2015).

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji AOTMiT dotyczących zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant).

AOTMiT (źródło)	Wskazanie	Decyzja	Uzasadnienie
FIRAZYR (IKATYBANT)			
Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 31/2015)	Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	POZYTYWNA	SRP uznaje za zasadne objęcie finansowaniem ocenianej interwencji pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zwiększenia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.
Prezes AOTMiT (AOTMiT A)		NEGATYWNA	W opinii Prezesa objęcie refundacją kolejnej technologii wskazanej w leczeniu ostrych

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

AOTMIT (źródło)	Wskazanie	Decyzja	Uzasadnienie
			napadów HAE u dorosłych, bez jednoznacznych danych z badań klinicznych wskazujących na większą skuteczność, przy jednoczesnych wyższych kosztach leczenia jest niezasadne.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania ikatybantu odnaleziono na 6 stronach agencji HTA: PTAC, PBAC, AWMSG, CADTH, HAS oraz SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2020 r.

Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Firazyry (ikatybant).

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	2015	pozytywna	Od 2016 r. Ikatybant został uwzględniony na liście leków refundowanych we wskazaniu do leczenia ostrych ataków HAE (PTAC 2015).

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	(PTAC)			
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	2016/2017	pozytywna	Produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) uzyskał pozytywną opinię komitetu w zakresie słuszności objęcia finansowaniem leczenia pacjentów z potwierdzonym HAE (szczegóły w tekście poniżej) (<i>PBAC 2010, PBAC 2011, PBAC 2016, PBAC 2017</i>).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	2018	pozytywna	Rekomenduje się objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) jako opcji terapeutycznej w <u>leczeniu objawów</u> tym ostrych ataków HAE <u>wśród dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia</u> , u których stwierdzono niedobór inhibitora C1-esterazy (<i>AWMSG 2018</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	2014	z ograniczeniami	Produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) uzyskał pozytywną opinię w zakresie słuszności finansowania w leczeniu ostrych ataków HAE u dorosłych pacjentów z niedoborem inhibitora C1-esterazy (<i>CADTH 2014</i>).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2018	z ograniczeniami	Komitet HAS rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu ostrych ataków HAE u dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy (<i>HAS 2018</i>).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	2018	pozytywna	Komitet SMC rekomenduje objęcie finansowaniem produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) <u>w leczeniu objawowym ostrych ataków HAE u młodzieży i dzieci od 2 roku życia</u> , u których stwierdzono niedobór inhibitora C1-esterazy (<i>SMC 2018</i>).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	bd.	bd.	bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	bd.	bd.	bd.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	2013	–	Pełna ocena farmakoekonomiczna słuszności finansowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu dorosłych pacjentów z HAE typu I nie jest zalecana (<i>NCPE 2013</i>).
Europa	<i>European Network for Health Technology Assessment</i> (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje agencji z Nowej Zelandii *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* opublikowane w 2015 r. dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr. Decyzją ekspertów ikatybant został uwzględniony na liście leków refundowanych we wskazaniu do leczenia ostrych ataków HAE wśród pacjentów spełniających poniższe kryteria:

- ostry atak obejmujący krtań, usta i gardło lub jamę brzuszną występujący u chorego z potwierdzonym HAE z niedoborem inhibitora C1-esterazy;

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- odbyte szkolenie w zakresie samodzielnego podawania leku.

Leczenie jest kontynuowane przez 12 miesięcy w przypadku odnoszenia korzyści przez pacjenta. Autorzy rekomendacji nie zdefiniowali jednoznacznie dla jakiej grupy wiekowej pacjentów Firazyr jest objęty finansowaniem. Wobec powyższego uznaje się, że finansowanie obejmuje wskazanie rejestracyjne, czyli populację dorosłych, młodzieży i dzieci (PTAC 2015).

Australijski komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* kilkakrotnie poddawał ocenie efektywność produktu leczniczego Firazyr w leczeniu ostrych ataków HAE. W wyniku przeprowadzonych analiz w 2010 i 2011 r. eksperci zwrócili uwagę, że zastosowanie ikatybantu wiąże się z większą skutecznością w porównaniu do placebo, jednak stwierdzono, że populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji chorych. Ponadto, początkowo decyzją ekspertów ikatybant nie powinien być finansowany ze środków publicznych z powodu zbyt wysokich kosztów terapii. W wyniku przeprowadzonych analiz ostatecznie, w 2012 r. wydano pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) we wskazaniu do leczenia ostrych ataków HAE z niedoborem inhibitora C1-esterazy z uwagi na wysoki, ale akceptowalny współczynnik efektywności kosztowej oraz wysoką potrzebę kliniczną. W 2016 roku opublikowano wniosek uwzględniający ocenę słuszności objęcia finansowaniem większej liczby wstrzyknień ikatybantu. W analizie nie przedstawiono nowych danych klinicznych, uwzględniono jedynie zmodyfikowaną ocenę kosztową wynikającą ze zmienionego algorytmu postępowania w leczeniu HAE. Początkowo wniosek został odrzucony. W 2017 roku wydano pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji kontynuacji leczenia do maksymalnie 12 iniekcji ikatybantu na receptę (PBAC 2010, PBAC 2011, PBAC 2016, PBAC 2017). Należy zwrócić uwagę, że pomimo braku jednoznacznego wskazania grupy wiekowej, dla której przewidziane jest leczenie ikatybantem, analiza słuszności finansowania została opracowana w oparciu o badania RCT wśród osób dorosłych. Wobec powyższego, nie jest jasne czy pozytywna rekomendacja refundacyjna uwzględniałaby populację pediatryczną, jednakże w przypadku braku wyraźnego ograniczenia wyłącznie do populacji osób dorosłych należy założyć, że zapis uwzględnia wskazanie zarejestrowane – tj. obejmuje dzieci, młodzież i dorosłych.

W wyniku przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej i kosztowej komitet *All Wales Medicines Strategy Group* wydał pozytywną opinię w zakresie słuszności finansowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowym ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wśród dorosłych, młodzieży oraz dzieci od 2 roku życia, u których stwierdza się niedobór inhibitora C1-esterazy. Należy zwrócić uwagę, że powyższa rekomendacja została wydana na

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

podstawie jedyne, dostępne aktualnie badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu ostrych ataków HAE wśród dzieci – *Farkas 2017 (AWMSG 2018, AWMSG 2017)*.

Eksperti *Scottish Medicines Consortium* w 2018 roku wydali pozytywną rekomendację w sprawie słuszności refundacji produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci od 2 roku życia, u których stwierdzono niedobór inhibitora C1-esterazy. Komitet SMC w 2012 roku wydał również pozytywną opinię w sprawie finansowania ocenianej interwencji w analogicznym wskazaniu w populacji pacjentów dorosłych (*SMC 2012, SMC 2018*).

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku agencji *HAS* oraz *CADTH* negatywna opinia wynika z faktu braku uwzględnienia populacji pediatrycznej w analizowanym wskazaniu. Analizy przeprowadzone przez powyższe komitety miały miejsce przed publikacją badania oceniającego efektywność kliniczną ikatybantu w populacji dzieci, co tłumaczy nieuwzględnienie dzieci w populacji docelowej. Ponadto, w momencie tworzenia raportów rejestracja dla ikatybantu nie uwzględniała populacji pediatrycznej (*Farkas 2017, CADTH 2014, HAS 2018*). W czerwcu 2020 r. na portalu *CADTH* pojawił się wpis o wskazaniu ikatybantu w leczeniu ostrych ataków HAE z niedoboru inhibitora C1-esterazy u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej. Z uwagi na brak złożonego wniosku przez producenta nie opracowano rekomendacji w sprawie finansowania w powyższym wskazaniu (*CADTH 2020*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opiera się na postępowaniu w ostrych atakach choroby, profilaktyce przedzabiegowej oraz rutynowym leczeniu zapobiegawczym. W leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce zastosowanie znajdują trzy produkty lecznicze: Berinert (inhibitor C1-esterazy), Ruconest (kontestat α) oraz Firazyr (ikatybant). **Wszystkie powyższe technologie są objęte finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu ostrych zagrażających życiu ataków HAE u dorosłych.** Z kolei, w populacji pacjentów pediatrycznych refundacja nie obejmuje ikatybantu, w przeciwieństwie do dwóch pozostałych preparatów. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce u dzieci i dorosłych (MZ 18/02/2020).

Tabela 18. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce.

Lek	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
BERINERT	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (hereditary angioedema – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym. (ChPL Berinert 2017).	Przerwanie 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) (MZ 18/02/2020).
RUCONEST	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. (ChPL	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną (MZ 18/02/2020).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Lek	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
	<i>Ruconest 2020).</i>	
FIRAZYR	Leczenie objawowe ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, z ang. hereditary angioedema) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora C1-esterazy (<i>ChPL Firazyr 2019</i>)	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 (MZ 18/02/2020).

Tabela 19. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce odnośnie wieku populacji docelowej.

Lek	Dzieci		Dorośli	
	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
BERINERT	+	+	+	+
RUCONEST	+	+	+	+
FIRAZYR	+	-	+	+

Według krajowych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ostrego ataku HAE u dzieci rekomenduje się zastosowanie produktów Berinert, Cinryze, Ruconest oraz Firazyr. Wytyczne wyraźnie wskazują, iż w Polsce leczenie osoczopochodnymi i rekombinowanymi preparatami C1-INH oraz antagonistą receptora B2 jest refundowane tylko w ostrych, zagrażających życiu atakach HAE-C1-INH obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną. W przypadkach obrzęków o innej lokalizacji leczenie tymi preparatami nie jest refundowane.

Podobne zalecenia zostały zaproponowane przez zagraniczne i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Według najbardziej aktualnych rekomendacji we wnioskowanym wskazaniu zastosowanie znajduje Berinert, Ruconest, Firazyr, Cinryze i Kalbitor (szczegóły w rozdziale 2.11.2).

Wobec powyższego, wydaje się, że komparatorami dla ocenianej interwencji powinny zostać produkty lecznicze stanowiące obecnie stosowaną praktykę i objęte refundacją w warunkach polskich u dzieci i młodzieży, czyli **Berinert** i **Ruconest**.

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane.

Tabela 20. Potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji.

Technologia lekowa (INN)	Rekomendacje na świecie [^]	Rekomendacje krajowe [^]	Rejestracja UE	Refundacja PL	Decyzja
BERINERT (pdC1-INH)	+	+	+	+	KOMPARATOR DLA FIRAZYR (IKATYBANT)

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Technologia lekowa (INN)	Rekomendacje na świecie [^]	Rekomendacje krajowe [^]	Rejestracja UE	Refundacja PL	Decyzja
CINRYZE (pdC1-INH)	+	+	+	-	-
HAEGARDA (pdC1-INH)	+	-	-	-	-
RUCONEST (rhC1-INH)	+	+	+	+	KOMPARATOR DLA FIRAZYR (IKATYBANT)
TAKHZYRO (lanadelumab)	-	-	-	-	-
KALBITOR (ekalantyd)	+	-	-	-	-

[^] w ocenianym wskazaniu (leczenie ostrych ataków HAE u dzieci od 2 rż).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Wytyczne EMA odnoszące się do oceny leków w małych populacjach, tak jak to ma miejsce w przypadku chorób rzadkich, wskazują, że w pierwszej kolejności należy uwzględniać punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności/przeżycia, progresji choroby oraz punkty istotne klinicznie. Za punkty takie uważa się wyniki bezpośrednio odnoszące się do nasilenia choroby pacjentów, które w największym stopniu wpływają na zmniejszenie przeżycia chorych oraz ich stan zdrowia (*EMA 2006*).

Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż ocena śmiertelności/przeżycia chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest utrudniona z uwagi na stosowaną powszechnie i zalecaną wytycznymi klinicznymi, a także refundowaną w polskich warunkach praktykę polegającą na podawaniu pacjentom leków ratunkowych przerywających ataki HAE, które mogłyby zagrażać ich życiu. Z tego też względu, a także uwzględniając rzadkość ocenianego schorzenia i niską liczebność populacji poddawaną ocenie w badaniach, ocena przeżycia całkowitego jest niezwykle trudna do wykonania. Zasadniczym problemem klinicznym u pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest występowanie typowych objawów związanych z występowaniem obrzęku w różnych lokalizacjach, w tym w obrębie twarzy, dystalnych części ciała oraz jamy brzusznej. Z uwagi na fakt, iż ocena wymienionych objawów jest subiektywna, wyróżnienie tzw. twardych punktów końcowych jest utrudniona. Wobec powyższego w badaniach oceniających skuteczność leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE konieczne jest uwzględnienie przede wszystkim zastępczych punktów końcowych ukierunkowanych na ocenę zmniejszenia nasilenia dolegliwości lub zgłaszany przez pacjenta oraz czas do ustąpienia objawów (*Bernstein 2011*). Celem utrzymania wiarygodności wyników analiza powyższych punktów końcowych powinna być przeprowadzona przy użyciu specyficznych narzędzi (skal) dostosowanych do populacji pacjentów pediatrycznych. Ponadto, uwzględniając specyfikę schorzenia należy mieć na uwadze, że ważnym punktem końcowym będzie ocena skuteczności leku w kontekście braku konieczności stosowania dalszych dawek leczenia lub innych terapii ratunkowych (*EMA 2006*).

Poniżej zestawiono poszukiwane punkty końcowe wraz z definicjami. W celu oceny efektów leczenia objawowego ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia, będą:

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- **czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. *Time To Onset of Symptom Relief*)** – złożona ocena objawów przeprowadzona przez badacza, definicja tego punktu końcowego dotyczy czasu od podania leku do poprawy wyniku w złożonej ocenie objawów o co najmniej 20% od wartości początkowej, bez pogorszenia wyniku w zakresie żadnego z ocenianych objawów. Każdy z objawów oceniany jest w 4-stopniowej skali (odzwierciedlenie wpływu na codzienną aktywność chorego, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 4 dotyczy ciężkiego upośledzenie codziennej aktywności);
- **ocena objawów według badacza** – wartość wyniku oceny objawów w skali 0-4 (jak wyżej) oraz zmiany wartości w porównaniu do oceny przed leczeniem;
- **czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. *Time To Minimum Symptoms*)** – czas do leczenia klinicznej remisji zdefiniowanej jako ustąpienie ciężkości objawów do stopnia łagodnego lub całkowitego w ocenie badacza
- **czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. *Time To Initial Symptom Relief*)** – czas od podania leku do pierwszej poprawy stanu pacjenta
- **ocena bólu** – przy użyciu narzędzia FPS-R (z ang. *Faces Pain Scale – Revised*) zmiana od wartości wyjściowej oceny bólu u dzieci w wieku od 4 lat; przy użyciu narzędzia FLACC (z ang. *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability*) u dzieci poniżej 4 rż;
- **czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej** – punkt końcowy zdefiniowany jako czas od podania ikatybantu do pierwszego podania leku ratunkowego przed początkiem ustępowania objawów.

Ponadto, w ocenie efektywności klinicznej technologii lekowych istotne jest również uwzględnienie oraz jakości życia, przeżycia całkowitego oraz analizy bezpieczeństwa.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowe w ramach listy aptecznej. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 21. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystąpienia ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego (nie związanymi z niedoborem [tj. zmniejszeniem stężenia lub aktywności] inhibitora esterazy C1) dopuszczano badania prowadzone w szerszej wiekowo populacji, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie dzieci i młodzieży dopuszczano badania ogólnie oceniające skuteczność interwencji w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Firazyr (ikatybant) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> ikatybant stosowany w rutynowej lub okołozabiegowej profilaktyce HAE ikatybant w nieprawidłowym dawkowaniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Beriner (pdC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory w innym niż zalecane dawkowaniu

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruconest (rhC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ komparator stosowany w rutynowej lub okołozabiegowej profilaktyce HAE ▪ w przypadku badań jednoramiennych nie wymagano obecności komparatora
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. <i>time to onset of symptom relief</i>) ▪ ocena objawów według badacza ▪ czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. <i>time to minimum symptoms</i>) ▪ czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. <i>time to initial symptom relief</i>) ▪ ocena bólu – przy użyciu narzędzia FPS-R lub FLACC w zależności od wieku pacjenta ▪ czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej ▪ jakość życia ▪ przeżycie całkowite ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakokinetyka i farmakodynamika
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań prezentujących wyniki oceny ikatybantu w populacji pediatrycznej ▪ przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu pacjentów pediatrycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków ▪ opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi ▪ przeglądy systematyczne oceniające inne leki

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Ze względu na to, że jest to rzadka jednostka chorobowa, a zatem ilość dostępnych danych jest ograniczona, na etapie wyszukiwania i selekcji badań nie zastosowano ograniczenia zawężającego zastosowanie leków do ostrych zagrażających życiu ataków dopuszczając włączenie badań oceniających skuteczność interwencji/komparatora w ostrych atakach HAE ogółem, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu (czyli wskazaniu refundacyjnym dla produktów refundowanych w populacji pediatrycznej oraz wskazaniu wnioskowanym). Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w ramach listy aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wy magań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowane-

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

go w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w ramach listy aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Firazyry (ikatybant) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Firazyry. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HAE. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnio-

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

skowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis skal

10.1.1 *The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Pediatryczna skala oceny jakości życia niezależnie od stanu zdrowia. PedsQL uwzględnia cztery wymiary: funkcjonowanie fizyczne (ocena 8 składowych), funkcjonowanie emocjonalne (ocena 5 składowych), funkcjonowanie socjalne (ocena 5 składowych) oraz funkcjonowanie szkolne (ocena 5 składowych). Ocenę przeprowadza się na podstawie ostatniego miesiąca oznaczając stopień problemów na 5-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak problemów, 1 – prawie nigdy nie występują problemy, 2 – czasem pojawiają się problemy, 3 – często występują problemy, 4 – prawie zawsze występują problemy. Punktacje ze wszystkich składowych podlegają następnej modyfikacji i są przedstawione na 0-100 stopniowej skali. Wyższa punktacja całkowita wskazuje na lepszą jakość życia (*Engel-Yeger 2017*).

10.1.2 *Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)*

AE-QoL jest kwestionariuszem zawierającym 17 pytań zgrupowanych w cztery główne domeny oceniające funkcjonowanie, strach/wstyd, zmęczenie/nastroj oraz jedzenie. W każdym pytaniu możliwa jest do wyboru jedna z pięciu odpowiedzi. Pacjent odpowiada na pytania na podstawie analizy swojego stanu zdrowia z ostatnich czterech tygodni. Uzyskana punktacja podlega modyfikacji do liniowej skali 0-100 punktowej. Wyższe wartości wskazują na gorszą jakość życia (*Sabharwal 2017*).

10.2 Opis komparatora – Berinert

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28.08.2017 (*ChPL Berinert 2017*).

Tabela 22. Opis komparatora – Berinert (pdC1-INH)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	500 j.m. - pozwolenie nr: 15705 1500 j.m. - pozwolenie nr: 22352
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009 r. 1500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.08.2017 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		C1-inhibitor
Kod ATC		B06AC01
Dostępne preparaty		Berinert 500 j.m. Berinert 1500 j.m.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Mechanizm działania</u> Inhibitor C1-esterazy jest osoczną glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1- esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi. Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osocznego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1- antytrypsyna i inne. W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<p>Wskazanie</p>	<p>układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1. Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kallikreiny. Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Produkt podawany jest drogą dożylną i natychmiast po podaniu osiąga w osoczu stężenie zależne od dawki leku.</p> <p>Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (hereditary angioedema – HAE).</p> <p>Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dzieci i młodzież:</p> <p>Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego: 20 j.m. na kilogram masy ciała (20 j.m./kg m.c.)</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>Berinert musi być rekonstruowany. Roztwór po rekonstytucji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berinert 500 powinien być bezbarwny i przezroczysty - Berinert 1500 powinien być bezbarwny i przezroczysty do lekko opalizującego. <p>Roztwór powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym, Berinert 500 może być podany we wlewie (4 ml/min).</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>U pacjentów z potwierdzoną skłonnością do alergii należy profilaktycznie stosować leki antyhistaminowe i kortykosteroidy. Jeżeli wystąpią objawy alergiczne lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast zaprzestać podawania leku Berinert (tzn. przerwać wstrzyknięcie/infuzję) i rozpocząć odpowiednie leczenie. Postępowanie lecznicze zależy od rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Powinno zostać włączone leczenie przeciwwstrząsowe zgodne z aktualnymi standardami. Pacjenci z obrzękiem krtani wymagają szczególnej obserwacji z zabezpieczeniem możliwości natychmiastowego intensywnego leczenia w szpitalu. Użycie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami lub w leczeniu zespołu przeciekania włośniczkowego (<i>Capillary Leak Syndrome, CLS</i>) nie jest polecane. Berinert zawiera do 486 mg sodu (około 21 mmol) na 100 ml roztworu. Fakt ten należy mieć na uwadze w przypadku pacjentów, u których kontrolowana jest podaż sodu w diecie.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><i>Leczenie domowe i samodzielne podawanie</i></p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące podawania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania. Potencjalne ryzyko towarzyszące terapii domowej jest związane z samodzielnym podawaniem jak i radzeniem sobie z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością. Decyzja odnośnie zastosowania terapii domowej dla indywidualnego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić odpowiednie przeszkolenie pacjenta oraz weryfikację terapii domowej w odstępach czasu.</p> <p><i>Bezpieczeństwo wirusowe</i></p> <p>Standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmuje: selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów oraz zastosowanie</p>

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów podczas procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych. Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B 19. U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Berinert odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

Leczenie powinno zostać rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w terapii niedoboru inhibitora C-1 esteraazy.

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Berinert jest objęty refundacją w warunkach polskich do przerwania ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną oraz przedzabiegowego zapobiegania stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród) (MZ 18/02/2020).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

10.1 Opis komparatora – Ruconest

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 18.05.2020 r. (*ChPL Ruconest 2020*).

Tabela 23. Opis komparatora – Ruconest (rhC1-INH).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pharming Group N.V. Darwinweg 24 2333 CR Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/10/641/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18 maja 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym
	Kod ATC	B06AC04
	Dostępne preparaty	Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Białko osocza C1-INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza in vivo. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1-INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH. C1-

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe in vitro: aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny.

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących dystrybucji. Objętość dystrybucji konestatu alfa wyniosła w przybliżeniu 3 l, co odpowiada objętości osocza.

Metabolizm i eliminacja

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że konestat alfa jest eliminowany z krążenia przez wątrobę w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza (rozpad).

Po podaniu produktu leczniczego Ruconest (50 j./kg) pacjentom z bezobjawowym HAE, C_{max} wynosiło 1,36 j./ml. Okres półtrwania konestatu alfa wynosił w przybliżeniu 2 godziny.

Wydalenie

Nie zachodzi wydalenie, ponieważ konestat alfa jest usuwany z krążenia w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza/rozpad w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Dzieci

Po otrzymaniu konestatu alfa w dawce 50 j./kg, u 18/20 dzieci uzyskano stężenia funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości (dolna granica normy) w punktach czasowych po 5 minutach i (lub) 2-4 godzinach od podania dawki. Arytmetyczna średnia C_{max} funkcjonalnego C1-INH dla pierwszego napadu wynosiła 123% normy (zakres od 62% do 168%), a AUC₀₋₃ wynosiło 171% normy (zakres od 95% do 244%). Model dla populacji do oceny farmakokinetyki (PK) wykazuje, że po podaniu dawki 50 j./kg uzyskane zostanie stężenie funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości u 96,0% dzieci w wieku od 2 do ≤13 lat oraz u 90,5% dzieci w wieku od 2 do <5 lat.

Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała do 84 kg

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Masa ciała 84 kg lub większa

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.)

- U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 120 minut.

- U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 60 minut.

Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

- U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru:

Objętość do podania (ml) = masa ciała (kg) razy 50 (j./kg)/150 (j./ml) = masa ciała (kg)/3

Masa ciała 84 kg lub większa

- U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Dzieci i młodzież

Ruconest może być stosowany u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) w takiej samej dawce jak u dorosłych (50 j./kg masy ciała). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ruconest u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak jest dostępnych danych klinicznych.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ konestat alfa nie podlega klirensowi nerkowemu.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego. Produkt leczniczy Ruconest musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>zdrowia. Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą <p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów. Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową. Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości. Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie. Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest.</p> <p>Sód</p> <p>Każda fiolka produktu Ruconest zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Leczenie w warunkach domowych i samodzielne podawanie produktu Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu w warunkach domowych oraz samodzielnego stosowania produktu. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych wiążą się z samym podawaniem produktu oraz z leczeniem działań niepożądanych, w szczególności reakcji nadwrażliwości. Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zadbać o odpowiednie przeszkolenie oraz okresową kontrolę stosowania produktu.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Ruconest należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p>
---	--

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Ruconest jest refundowany w warunkach polskich do przerwania ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną (MZ 18/02/2020).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

10.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatybant								
<i>Ikatybant</i>	Firazyr, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	6780,65	7119,68	7237,18	7237,18	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa								
<i>Conestatum alfa</i>	Ruconest, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	3294,00	3458,70	3530,43	3530,43	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy								
<i>Inhibitor C1-esterazy, ludzki</i>	Beriner 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	6606,36	6936,68	7051,89	7051,89	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatolo-	ryczałt	3,20

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						giczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)		
<i>Inhibitor C1-esterazy, ludzki</i>	Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	2202,12	2312,23	2369,63	2350,41	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)	ryczałt	22,42

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

10.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>ICD-10 2016</i>).	14
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>ICD-11 2018</i>).	15
Tabela 3. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych (<i>Porębski 2018</i>).	18
Tabela 4. Stężenie składowych dopełniacza w poszczególnych typach obrzęku naczynioruchowego (<i>Bernstein 2018</i>).	21
Tabela 5. Lokalizacja obrzęku wraz z obrazem klinicznym u dzieci (<i>Farkas 2016</i>).	26
Tabela 6. Wskaźniki chorobowości na HAE na świecie (<i>Aygören-Pürsün 2018</i>).	27
Tabela 7. Liczba chorych na HAE w Polsce.	28
Tabela 8. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 (<i>NFZ 2017</i>).	30
Tabela 9. Jakość życia pacjentów pediatrycznych w zależności od przedziału wiekowego (<i>Christiansen 2016</i>).	31
Tabela 10. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.	37
Tabela 11. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych stosowanych w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	38
Tabela 12. Finansowanie terapii ostrych ataków HAE oraz przedzabiegowego zapobiegania stanom ostrym w Polsce.	40
Tabela 13. Podsumowanie rekomendacji leczenia ostrych napadów HAE w zależności od wieku (<i>Wahn 2020</i>).	46
Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.	50
Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Firazyr (ikatybant).	55
Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji AOTMiT dotyczących zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr (ikatybant).	61
Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Firazyr (ikatybant).	62
Tabela 18. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce.	66
Tabela 19. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce odnośnie wieku populacji docelowej.	67
Tabela 20. Potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji.	67
Tabela 21. Kryteria PICOS.	71
Tabela 22. Opis komparatora – Berinert (pdC1-INH)	77
Tabela 23. Opis komparatora – Ruconest (rhC1-INH).	80
Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>MZ 18/02/2020</i>).	85

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Spis Wykresów

Wykres 1. Zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (<i>Lumry 2013</i>).	17
Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego (<i>Nowicki 2020</i>).	20
Wykres 3. Postępowanie z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym (<i>Porębski 2018</i>).	22
Wykres 4. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym (<i>Porębski 2018</i>).	23

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2020 r.
- AOTMiT 2020a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Takhzyro (lanadelumab). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6784-128-2020-zlc>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- AOTMiT 22/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 22/2015 z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyru.
Data ostatniego dostępu: 15.03.2020 r.
- AOTMiT 41/2015** Rekomendacja nr 41/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawieniu się obrzęku).
Dostępne on-line pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.03.2020 r.
- AOTMiT 66/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, we wskazaniu profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.
Dostępne on-line pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/SRP/U_15_166_150507_stanowisko_66_Winstrol_31e_39.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.03.2020 r.
- APD Firazyru 2015** Analiza Problemu Decyzyjnego. Firazyru (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).
Dostępne on-line pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AW/003_AW_2_OT_4350_3_APD_%20Firazyru_HAE_2015.03.13.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.03.2020 r.
- ASCIA 2020** Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/hereditary-angioedema>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Firazyru (ikatybant)** w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- ATOMiT 22/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 22/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr ikatybant w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.
- AWA Firazyr 2015** Analiza Weryfikacyjna Firazyr. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/3823-zlecenie-003-2015>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2020 r.
- AWA Ruconest 2013** Analiza Weryfikacyjna Ruconest. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3821-003-2015-zlc>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2020 r.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Assessment Report. Icatibant acetate (Firazyr®). 19 October 2017.
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation Icatibant acetate (Firazyr) – May 2018
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Aygören-Pürsün 2018** Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
- Bailey 2019** Bailey CE, Carr MM. Pediatric hereditary angioedema: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019, 27:499–503
- Banerji 2018** Banerji A, Li Y, Busse P, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo AJ, Long J, Zuraw B, Lumry W, Christiansen S. Hereditary angioedema from the patient’s perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(3):212–223.
- Bennett 2015** Bennet G, Craig T. Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc* 36:70–73, 2015.
- Bernstein 2011** Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Craig TJ. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc* 32:36–42, 2011.
- Bernstein 2018** Bernstein A. Severity of hereditary angioedema, prevalence and diagnostic considerations. *Am J Manag Care* 2018;24(14 Suppl):S292-S298. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ajmc.com/journals/supplement/2018/new-horizons-diagnosis-treatment-hae/severity-of-hae-prevalence-and-diagnostic-considerations>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Icatibant – Firazyr. CDEC Final Recommendation. November 19, 2014. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/icatibant-4>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

	Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Icatibant – Firazyr. Dostęp on-line pod adresem: https://www.cadth.ca/firazyr-icatibant Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
Cancian 2020	Cancian M, Perego F, Senter R, Arcoleo F, De Pasquale T, Zoli A, Cicardi M, Zanichelli A. Pediatric angioedema: Essential features and preliminary results from the Hereditary Angioedema Global Registry in Italy. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2020 Feb;31 Suppl 24:22-24
CHAN 2019	The International/Canadian Hereditary Angioedema Network. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> (2019) 15:72. Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
CHMP 2017	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) . Firazyr (icatibant). EMA/CHMP/590603/2017. 14 September 2017.
ChPL Berinert 2017	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert z dnia 28.08.2017 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Cinryze 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze z dnia 20.04.2020 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Danazol Polfarmex 2008	Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Polfarmex z dnia 12.12.2008 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Exacyl 2015	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl z października 2015 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Firazyr 2019	Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) z lutego 2019 r. dostarczona przez wnioskodawcę.
ChPL Ruconest 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest z dnia 18.05.2020 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Takhzyro 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro (lanadelumab) z dnia 25.03.2020 r. Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
ChPL Tranexamic acid Accord 2017	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tranexamic Acid Accord z dnia 10.02.2017 r. Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
Christiansen 2016	Christiansen S.C., Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. <i>Clinical Pediatrics</i> 2015; 1–8.
Czarnobilska 2015	Czarnobilska E. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) - etapy postępowania diagnostycznego. <i>Alergia</i> , 2015, 1: 31-35
Czarnobilska 2018	Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2018, 23 (4): 193-198.
EMA 2003	European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Icatibant acetate for treatment of angioedema. EMA/COMP/86/2003 Rev.2.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

- EMA 2006** Clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/05. Published 27/07/2006.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Engel-Yeger 2017** Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kohalmi KV, Kessel A. Health-Related Quality of Life among Children with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* . 2017 Jun;28(4):370-376
- ERN RITA 2020** European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol* . 2020 Feb 17. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1.
- Farkas 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):909-11.
- Farkas 2016** Farkas H, Reshef A, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Aggarwal V, Bernstein J, Li HH. A multi-center, open-label, non-randomized study to assess the tolerability, safety and efficacy of a single subcutaneous administration of Icatibant in children and adolescents with hereditary angioedema. *John Wiley & Sons A/ S*. Published by John Wiley & Son s Ltd 2016, 7 1 (Suppl. 1 02), 95–1 17
- Farkas 2017** Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li H. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* . Nov-Dec 2017;5(6):1671-1678.e2.
- Farkas 2017a** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bowen T, Bork K, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313.
- FDA Berinert 2014** Food and Drug Administration. Berinert.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FDA Cinryze 2018** Food and Drug Administration. Cinryze.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FDA Firazyr 2020** Food and Drug Administration. Firazyr.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FDA Haegarda 2017** Food and Drug Administration. Haegarda.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- FDA Kalbitor 2014** Food and Drug Administration. Kalbitor. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FDA Ruconest 2014** Food and Drug Administration. Ruconest. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FDA Takhzyro 2018** Food and Drug Administration. Takhzyro. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 12.07.2020 r.
- FNCA 2015** Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de reference national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). Presse Med. 2015;44(5):526-32.
Data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2020 r.
- Fouche 2014** Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112(4):371-5.
- Frank 2016** Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. Pediatrics. 2016; 138(5):e20160575
- GASMS 2019** German Association of Scientific Medical Societies. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int 2019; 28:16–29.
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- HAIWG 2014** Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014;69(5):602-16.
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion Summary. Berinert, Cinryze, Firazyr, Ruconest. July 2018 – September 2018.
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp on-line pod adresem: https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- JACR 2012** Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guide-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- line for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. *Allergology International* 2012; 61(4):559-562
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Jose 2016** Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Oct;51(2):193-206.
- Kessel 2017** Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kohalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* . 2017 Nov;28(7):692-698.
- Kuhlen 2015** Kuhlen JL, Banerji A. Hereditary angioedema: Special consideration in children, women of childbearing age, and the elderly. *Allergy Asthma Proc* 36:425–432, 2015.
- Longhurts 2015** Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
- Lumry 2013** Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Manag Care*. 2013;19:S103-S110.
- Muszyńska 2008** Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek*. 2008; 25(145): 90-93.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- Nanda 2015** Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa AH. Clinical Features of Pediatric Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* . May-Jun 2015;3(3):392-5
- NCPE 2013** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Icatibant (Firazyr). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/icatibant-firazyr/>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2020 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 11.07.2018r.
- NMG 2014** Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA A Literature Review and National Management Guidelines. *J Med Liban* 2015 ; 63(2): 97-101
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Nowicka 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10(1): 27-31.
- Nowicki 2020** Nowicki RJ. Obrzęk naczynioruchowy. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 2182-2188*. Dostęp elektroniczny.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Obtułowicz 2002** Obtułowicz K, Kapusta M, Obtułowicz A, Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002; 59(6):438–441.
- Obtułowicz 2005** Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005; XXII (1): 23–28.
- Obtułowicz 2006** Obtułowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia. Immunologia.* 2006; 3: 76–77.
- Obtułowicz 2009** Obtułowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009;6(3): 115–117.
- Obtułowicz 2016** Obtułowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Alergologia Immunologia* 2016; 13(3-4): 19–21.
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.03.2020 r.
- Pancholy 2019** Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: a review and update. *Curr Opin Pediatr* 2019, 31:863–868
- Pattanaik 2017** Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* (2017) 17:60
- PBAC 2010** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Icatibant. July 2010 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- PBAC 2011** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Icatibant. July 2011 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- PBAC 2016** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Icatibant. November 2016 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- PBAC 2017** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Icatibant. July 2017 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.

- Porębski 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulowicz K. Postępowanie w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120
- Porębski 2018a** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulowicz K. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 98–108
- PTAC 2015** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Firazyr (Icatibant). Dostęp on-line pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/appracker/s/application-public/a0R2P000000LmUO>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Sabharwal 2017** Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1205 Last updated: 24 JUL 2017
- Schoffl 2019** Schoffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek T, Kinacian T, Ollinger A, Aberer W. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* 2019. Apr; 17(4): 416–423.
- SMC 2012** Scottish Medicines Consortium. Icatibant acetate. SMC No. (476/08)
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. Icatibant acetate. SMC No 1332/18.
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.
- Stobiecki 2016** Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przegląd Lekarski* 2016;73; 12
- Tachdijan 2020** Tachdijan R, Johnson KE, Casso D, Oliviera SA, Devercelli G, Jain G. Real-world cohort study of adult and pediatric patients treated for hereditary angioedema in the United States. *Allergy Asthma Proc* 41:172–182, 2020.
- Wahn 2020** Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, Krüger, Magerl M, Martinez-Saguer I, Späth P, Staubach-Renz P, Weber-Chrysochoou C. Hereditary angioedema in children and adolescents – A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Eur J Pediatr*. 2012 Sep;171(9):1339-48.
- WAO/EAACI 2018** The World Allergy Organization and European Academy of Allergy Organization. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575–1596.
Data ostatniego dostępu: 13.07.2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1