



**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ruconest[®]
(konestat alfa) stosowanego w terapii ostrych napadów
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego**



Kraków, grudzień 2012



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce
ul. Wspólna 35 lok. 7
00-519 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k.
os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com;
telefon: 0 607 345 792

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Streszczenie.....	6
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego	8
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	9
2.1. Opis problemu zdrowotnego	9
2.2. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego	9
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	11
2.4. Diagnostyka i objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	12
2.5. Epidemiologia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	15
2.6. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jako choroba ultrazadka	16
2.7. Rokowanie	18
2.8. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	19
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (<i>practice guidelines</i>)	25
3. Analizowana populacja	41
4. Oceniana interwencja (technologia wnioskowana).....	42
5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne).....	43
5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest®	43
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)	48
6. Efekty zdrowotne	51
7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	53
7.1. Oceniana technologia medyczna (technologia wnioskowana - Ruconest®, konestat alfa) oraz analogiczne technologie medyczne (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	53
7.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych) w krajach europejskich, Kanadzie i Australii.....	54
8. Wybór optymalnej strategii refundacyjnej.....	58
9. Koszt leczenia, w warunkach polskich, ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1	61
9.7. Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych rozliczanych jako świadczenia towarzyszące leczeniu ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1	70
9.8. Koszt badań diagnostycznych.....	73
10. Podsumowanie	75
11. Bibliografia.....	78
12. Spis tabel i schematów.....	84
13. Aneks	86
13.1. Charakterystyka interwencji (technologii wnioskowanej) - produkt leczniczy Ruconest® [57], [58]	86
13.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów (technologii opcjonalnych)	88
13.3. Dodatkowe tabele i schematy.....	91

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
ACE	ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Konwertaza angiotensyny
AE	ang. <i>Angioedema</i> ; Obrzęk naczynioruchowy
AIDS	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
amp.	Ampułka
amp.-strz.	Ampułko-strzykawka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCIA	ang. <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i> ; Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Alergologii Australii i Oceanii
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
C1 INH	ang. <i>C1 Inhibitor</i> ; Inhibitor składowej C1 kaskady dopełniacza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHAEN	ang. <i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Dziedziczny Obrzęk Naczynioruchowy
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
fiol.	Fiolka

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
HAE	ang. <i>Hereditary Angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
j.	Jednostki
kg m.c.	Kilogram masy ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
NIL	Naczelna Izba Lekarska
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
rhC1INH	ang. <i>Recombinant C1-inhibitor</i> ; Rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SSACI	hiszp. <i>Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Alergologii i Klinicznej Immunologii
USG	ang. <i>Ultrasonography</i> ; Ultrasonografia

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy,
- (I) ocenianą interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- (C) komparatory (technologie opcjonalne) dla ocenianej technologii wnioskowanej to: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) i antagonist receptoru bradykininy typu 2 (ikatybant, Firazyr®),
- (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, czas potrzebny do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych, ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków oraz bezpieczeństwo ocenianego leczenia mierzone ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych.

Obrzęk naczynioruchowy to choroba dziedziczna w sposób dominujący autosomalny, która wywołana jest niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [1], [7], [17]. Charakterystycznymi objawami choroby są ostre napady wolno rosnącego obrzęku, pojawiające się z różną częstością i nasileniem [5], występujące w tkance podskórnej oraz podśluzówkowej i obejmujące: dłonie, stopy, twarz, narządy płciowe, tułów, błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz przewód pokarmowy [1], [5]. **Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem**

naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani [29]. Częstość występowania choroby szacowana jest na 1:100 000 osób w Europie, zatem dziedziczny obrzęk naczynioruchowy klasyfikowany jest jako choroba rzadka [69], [115], [116].

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa) to rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1 ludzkiego układu dopełniacza, wytwarzany za pomocą technologii rekombinacji DNA w gruczołach mlecznych transgenicznych królików [57]. Wykazuje on właściwości hamujące względem proteazy układu kontaktu i układu dopełniacza, porównywalne z obserwowanymi dla inhibitora C1 esterazy pochodzącego z osocza ludzkiego. Przeznaczony jest do podawania dożylnego i **wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych** [44]. W 2010 roku na prośbę sponsora produkt leczniczy Ruconest® został wycofany z rejestru leków sierocych z powodu niespełniania kryteriów desygnacji na lek sierocy (nie podano jakich) [80], [117].

Obecnie jedynie **międzynarodowe wytyczne Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN) z 2010 roku zalecają stosowanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa)** obok koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) i antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr®), **w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego** [17], [53]. Wynika to z faktu, że dopiero 28.10.2010 roku został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [57].

Według wyników badania kwestionariuszowego [112] oraz publikacji [33], [39], aktualna praktyka kliniczna leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego (u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) opiera się na podawaniu pacjentowi inhibitora C1 esterazy. Obecnie w Polsce nie jest dostępny refundowany preparat zawierający inhibitor C1 esterazy. Powszechnie stosowany

jest produkt leczniczy Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy), dostępny w procedurze importu docelowego. W pojedynczych przypadkach stosowane są: świeżo mrożone osocze (w przypadku braku preparatów inhibitora C1 esterazy) albo produkt leczniczy Firazyr® (w przypadku prowadzenia badań klinicznych). Obecnie produkt leczniczy Ruconest® nie jest stosowany praktyce klinicznej w warunkach polskich (nie jest dostępny w Polsce).

Do chwili obecnej (stan na 10 grudnia 2012 roku), Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących produktów leczniczych: Ruconest® i Berinert® P, stosowanych w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [65]. Agencja Oceny Technologii Medycznych zakończyła prace nad rekomendacją w sprawie produktu leczniczego Firazyr® na zlecenie Ministra Zdrowia [123]. Brak jest jednak obecnie dostępu do opracowanej rekomendacji.

Francuska agencja oceny technologii medycznych HAS wydała pozytywną opinię w sprawie zastosowania produktu leczniczego Ruconest® w analizowanym wskazaniu [121]. Walijska agencja AWMSG oraz szkocka agencja SMC nie rekomendują stosowania produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z powodu niedostarczenia wymaganej dokumentacji na temat leku [77], [120]. Z kolei pozostałe analizowane zagraniczne Agencje zajmujące się oceną technologii medycznych: PBAC, CADTH, NICE, IQWiG, SBU, nie wydały opinii (pozytywnej lub negatywnej) w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® w analizowanym wskazaniu (stan na 10 grudnia 2012 roku).

Oceniono, że optymalną strategią refundacyjną jest finansowanie produktu leczniczego Ruconest® w ramach programu lekowego w leczeniu zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego (obrzęk gardła, krtani, rejonu twarzy/szyi, obrzęk narządów wewnętrznych) u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II z rozpoznaniem niedoborem C1 inhibitora esterazy. Za powyższym przemawiają następujące kwestie:

- rozważane wskazanie - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą rzadką,
- konieczność zapewnienia szybkiego dostępu pacjentom do terapii niwelującej bezpośrednio zagrożenie życia i zdrowia pacjentów związane z ostrym napadem obrzęku naczynioruchowego,
- dożylna forma podania produktu leczniczego Ruconest®,
- konieczność podawania preparatu pod nadzorem wysokowykwalifikowanego i doświadczonego personelu medycznego,
- konieczność monitorowania stanu pacjenta po podaniu leku,
- relatywnie wysokie koszty refundacji stosowania produktu leczniczego Ruconest®,
- ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Ruconest® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Ruconest® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego),
- ekspert w dziedzinie alergologii (prof. dr hab. n. med. Krystyna Obtulowicz) wskazał program lekowy jako właściwe narzędzie do finansowania produktu leczniczego Ruconest®.

Założono, że produkt leczniczy Ruconest® będzie finansowany ze środków publicznych w programie lekowym w ramach odrębnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków o którym mowa w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. w art. 15 ust. 2. [98]).

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [98] leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Ruconest® będzie więc równa wysokości limitu finansowania.

██
██
██
██
██
██
██

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym dane epidemiologiczne),
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania produktów leczniczych stosowanych w terapii napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA dotyczących stosowania konestatu alfa oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) w leczeniu pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Ruconest[®] stosowanego w ww. wskazaniu.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *Hereditary Angioedema* – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [1]. Obrzęk naczynioruchowy (*angioedema*) jest zwykle definiowany jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłonka naczyń i przenikaniem białek oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego) [2]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem o charakterze nawracającym, napady pojawiają się w różnych odstępach czasu u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki [4].

2.2. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego

Obrzęk naczynioruchowy może przebiegać: z pokrzywką - **postać kliniczna alergiczna lub niealergiczna** (stanowi około 40-50% wszystkich obrzęków) lub bez pokrzywki – **postać kliniczna wrodzona lub nabyta**. Postać kliniczna wrodzona i nabyta obrzęku naczynioruchowego jest związana z niedoborem inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowym funkcjonowaniem. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zwykle objawia się w 2. dekadzie życia, ale bywa rozpoznawany w każdym wieku i często występuje rodzinnie, natomiast nabyty obrzęk naczynioruchowy objawia się zwykle w 4. dekadzie życia lub później w przebiegu chorób układowych (np. toczeń rumieniowaty układowy, choroby limfoproliferacyjne) lub na skutek produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy [3], [16].

Zaproponowano podział ataków obrzęku naczynioruchowego ze względu na główne przyczyny, które je wywołują. Podział ten przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rodzaje obrzęku naczynioruchowego i główne przyczyny wystąpienia ataków [16].

Rodzaj obrzęku naczynioruchowego	Przyczyna
Alergiczny (często z towarzyszącym świądem lub pokrzywką)	Leki, pokarmy, alergeny, użądlenia owadów, związki małowcząsteczkowe (różnego pochodzenia)
Anafilaktyczny (pseudoalergiczny)	Pokarmy zawierające wysoki poziom amin wazoaktywnych (truskawki, pomidory, krewetki), związki małowcząsteczkowe (różnego pochodzenia)
Związany z degranulacją komórek tucznych	Leki histaminoliberatorowe
Dziedziczny	Niedobór inhibitora C1 esterazy
Związany z inhibitorami ACE	Inhibitory ACE
Indukowany czynnikami fizycznymi	Słońce, woda, temperatura, ucisk, wibracja
Indukowany infekcją	Wirusy, bakterie, pasożyty, grzyby
Autoimmunizacyjny	Antygeny obce lub własne
Związany z zaburzeniami hormonalnymi	Różne przyczyny
Idiopatyczny przewlekły	Różne przyczyny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

Wyróżnia się trzy typy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Typ I (85% chorych) charakteryzuje się obniżonym poziomem inhibitora C1 esterazy we krwi (około 5-30% wartości prawidłowych). W typie II (15% chorych) stężenie inhibitora C1 esterazy w surowicy jest prawidłowe lub nieco zwiększone, a zaburzenie dotyczy jego funkcji [7], [8]. Typ III, tzw. estrogenozależny, występuje u kobiet i charakteryzuje się prawidłowym stężeniem i funkcją inhibitora C1 esterazy [9]. Wykazano, że typ III jest zależny od estrogenów, a gen odpowiedzialny za jego występowanie pozostaje nieznany, chociaż podejrzewa się, że może być on zlokalizowany na chromosomie X. U części kobiet, u których zdiagnozowano obrzęk naczynioruchowy, pierwsze objawy schorzenia pojawiły się po włączeniu doustnej antykoncepcji lub podczas ciąży, a ataki występowały znacznie częściej w tych właśnie okresach. Wskazuje się także na częstsze pojawianie się obrzęków w rejonie twarzy [10]. W ostatnich latach opisano ponadto przypadki napadów obrzęków naczynioruchowych, charakteryzujących się prawidłowym stężeniem i funkcją inhibitora C1 esterazy, występujących wśród mężczyzn w trzech rodzinach w Niemczech i w jednej rodzinie we Francji. W przypadkach tych wykazano wzrost aktywności i polimorfizm genu czynnika XII krzepnięcia. Ten typ został uznany za nową odmianę schorzenia i jest klasyfikowany jako typ IV lub odmianę typu III. Sposób jego dziedziczenia pozostaje nieznany [12].

Tabela 2. Przyczyny czterech wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [1], [4], [12].

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

* klasyfikowany również jako odmiana typu III.

W typach I i II niedobór inhibitora C1 esterazy jest obecny od chwili urodzenia, jednakże odnotowano jedynie kilka przypadków pacjentów z okołoporodowym obrzękiem naczynioruchowym. Dotychczas nie wyjaśniono, dlaczego objawy choroby pojawiają się po kilku latach życia dziecka, a potem występują napadowo z różną częstością, pomimo stale niskiego stężenia inhibitora C1 esterazy. Objawy choroby ujawniają się zwykle pod koniec pierwszej dekady życia lub w okresie pokwitania [5]. Około 40% osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym doświadcza pierwszych objawów choroby przed ukończeniem 5. roku życia, a 75% pacjentów przed ukończeniem 15 lat [13]. Objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego mogą też przez wiele lat pozostawać niezauważane, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności inhibitora C1 esterazy. W rzadkich przypadkach obserwuje się osoby, u których pomimo istnienia niedoboru inhibitora C1 esterazy napady obrzęku nie występują do końca życia [11], [14]. Nasilenie i częstość objawów maleją z wiekiem i mogą zupełnie ustąpić około 70.-80. roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i częstość występowania ataków różnią się między poszczególnymi chorymi; u niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, a u innych raz na kilka lat [1]. Typ III pojawia się zwykle w wieku dojrzałym, w drugiej dekadzie życia lub później [10]. W typie III objawy schorzenia pojawiają się często w okresie ciąży, przyjmowania doustnych leków antykoncepcyjnych lub w okresie pokwitania, co jest najprawdopodobniej związane ze zwiększającym się stężeniem estrogenów [12].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Obrzęk naczynioruchowy to choroba dziedziczona w sposób dominujący autosomalny. U jej podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1 INH) - występującego w surowicy krwi białka z grupy alfa-2-glikoprotein o silnym działaniu hamującym w stosunku do składowych C1r i C1s układu dopełniacza. Inhibitor C1 esterazy jest jedynym naturalnym inhibitorem

początkowej fazy kaskady dopełniacza. Wytwarzany jest przez wątrobę, megakariocyty, oraz monocyty [4], [26].

Niedobór inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowe funkcjonowanie powodują niekontrolowaną aktywację układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy [4] oraz mogą hamować aktywność czynnika Hagemana, czynnika IXa, plazminy, kalikreiny i kinin. W przypadku niedoboru inhibitora C1 esterazy dochodzi do degranulacji komórek tłuszczowych, wydzielania mediatorów (zwłaszcza bradykininy) odpowiedzialnych za rozszerzenie naczyń żylnych i włosowatych w głębszych warstwach skóry i tkanki podskórnej, czego skutkiem jest powstanie obrzęków bez rumienia i świądu [26]. Aktywacja układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy wywołuje charakterystyczne objawy choroby: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha i ostre obrzęki górnych dróg oddechowych, które mogą stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia [4].

Część przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego występuje rodzinie, wówczas mutacja genu dla inhibitora C1 esterazy jest przekazywana z pokolenia na pokolenie. Jednak, około 20% przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego stanowią jego nowe mutacje. Gen kodujący inhibitor C1 esterazy jest zlokalizowany na chromosomie 11. [6], [14]. W Aneksie niniejszego opracowania przedstawiono szczegółowo hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego.

Napad obrzęku naczynioruchowego pojawia się zwykle niespodziewanie, chociaż zauważono, że może być wywołany między innymi przez: infekcje, ucisk tkanek, miesiączkę, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, narażenie na wysoką lub niską temperaturę [1], traumatyczne przeżycia, stres [10] oraz urazy tkanek (zwłaszcza leczenie stomatologiczne – nawet 50% przypadków) [13]. Czynniki endogenne na skutek aktywacji układu dopełniacza mogą również powodować pojawienie się objawów choroby. Dotyczy to przede wszystkim ognisk zapalnych w organizmie: próchnicy zębów, zapalenia migdałków i zatok, ropnych zmian skórnych. Niektóre patogeny także mogą indukować powstawanie obrzęku: wykazano, że ataki w obrębie przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych bakterią *Helicobacter pylori* [15].

2.4. Diagnostyka i objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Charakterystycznymi objawami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego są ostre napady, wolno rosnącego obrzęku, pojawiające się z różną częstością i nasileniem [5], występujące w tkance podskórnej oraz podśluzówkowej i obejmujące: dłonie, stopy, twarz, narządy płciowe, tułów, błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz przewód pokarmowy (powodujące okresowe bóle brzucha lub objawy ostrego brzucha) [1], [5]. Najczęstsze miejsca tworzenia się obrzęku to: powieki, wargi, błona śluzowa jamy ustnej [2], kończyny górne i dolne oraz genitalia [3]. Obrzęki rzadko

zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym (powodując napadowe silne bóle i zawroty głowy, senność, zmiany nastroju, drgawki) lub w okolicach serca (odczuwane dolegliwości imitują bóle wieńcowe) [26]. **Epizody obrzęku górnych dróg oddechowych (w błonie śluzowej nosa, gardła, krtani) mogą prowadzić do niewydolności oddechowej i stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia** [1], [26]. W odróżnieniu od innych typów obrzęków, w dziedzicznym obrzęku naczyń ruchomych nie występuje: ból, rumień, świąd ani zmiany pokrzywkowe, a pojawienie się objawów obrzęku nie ma związku z żadnym alergenem [1], [5].

Obrzęki narastają wolno, przez 12-36 godzin, a następnie ustępują samoistnie w ciągu 3-5 dni [5]. Część pacjentów zgłasza objawy zapowiadające napad, takie jak: złe samopoczucie, uczucie rozbicia, senność, ból głowy, nudności, biegunki [11], [27]. Szacuje się, że u 30% chorych występuje więcej niż jeden napad w miesiącu, u 40% chorych 6-11 napadów rocznie, a około 5% przypadków choroby pozostaje bezobjawowa przez całe życie, pomimo niskiego stężenia inhibitora C1 esterazy i obserwowanych zaburzeń jego aktywności [28], [128].

O rozpoznaniu dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych typu I i II decyduje obniżenie aktywności lub zaburzenia funkcji inhibitora C1 esterazy, połączone zwykle z obniżeniem poziomu składowej C4 układu dopełniacza. Testem przesiewowym wykonywanym w celu rozpoznania wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych jest oznaczenie zarówno stężenia składowej C4, jak i C1 [35]. Zmniejszenie stężenia frakcji C4 dopełniacza zarówno w okresie bezobjawowym, jak i w okresie wystąpienia objawów, wskazuje na istnienie choroby. Do rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych konieczne jest zmniejszenie wartości tych parametrów poniżej 50% dolnej granicy normy [5].

W większości przypadków chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomych (około 80%) stwierdza się występowanie podobnych objawów u innych członków rodziny. U 15–20% pacjentów wywiad rodzinny jednak jest ujemny, a badania laboratoryjne nie wykazują odchylenia od normy poziomu i aktywności inhibitora C1 esterazy u rodziców, dziadków i rodzeństwa, sugerując pojawienie się defektu białkowego (mutacji genu kodującego inhibitor C1 esterazy) u chorego po raz pierwszy w rodzinie [5].

Charakterystyczną cechą choroby jest nieskuteczność leków, takich jak: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, czy adrenalina, zwykle stosowanych w przypadkach obrzęków naczyń ruchomych [5].

Rozpoznanie typu III dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych jest trudne, zwłaszcza jeśli wywiad rodzinny jest ujemny (pierwszy przypadek tej choroby w rodzinie), a choroba objawia się obrzękiem krtani lub ostrymi objawami brzuszными. Diagnoza typu III wymaga badań genetycznych lub specjalistycznych badań układu krzepnięcia w okresie remisji i objawów choroby [8], [11], [34].

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II jest oparte o kryteria kliniczne i laboratoryjne. Rozpoznanie możliwe jest w obecności przynajmniej jednego dużego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego [5]. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy typu I i II przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II (opracowane na podstawie [5], [34]).

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

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy różnicować z:

- nabytym obrzękiem naczynioruchowym [36], [37],
- obrzękiem alergicznym,
- obrzękiem indukowanym lekami,
- zapaleniem tkanki podskórnej, np. w przebiegu róży,
- obrzękami w przebiegu zaburzeń endokrynych (np. choroby tarczycy),
- zespołem Melkersona i Rosenthala, w którym obrzęk lokalny tkanki ma zwykle stały charakter,
- pokrzywką kontaktową [5].

Międzynarodowe wytyczne postępowania w diagnozie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II i III przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

2.5. Epidemiologia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy występuje rzadko, średnio 1:10 000 do 1:50 000 osób [7], [17], a według niektórych autorów nawet 1:150 000 osób [18]. Według najnowszego przeglądu literatury, opublikowanego w maju 2011 roku przez specjalistów z czterdziestu krajów europejskich, **częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Europie szacowana jest na 1:100 000 osób** [69].

W Polsce nie przeprowadzono badań epidemiologicznych w tym zakresie i częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie jest znana [24].

Uważa się, że szacunki dotyczące diagnozy schorzenia są bardzo zaniżone ze względu na fakt, iż wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie przeszła dotychczas wystarczająco silnego napadu (który pozwalałby na diagnozę choroby) albo błędnie zinterpretowano objawy (co wiąże się ze złym zdiagnozowaniem chorego).

Przy Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przy ul. Śniadeckich 10 w Krakowie funkcjonuje również Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym [23], [24]. Ośrodki kliniczne zajmujące się rozpoznaniem i leczeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w tabeli w Aneksie niniejszego opracowania.

W Europejskim Rejestrze Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego w 2006 roku zarejestrowanych było 1 168 pacjentów z 527 rodzin z 10 krajów europejskich [22], jednakże populacja pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym jest szacowana na 11 600 osób [21]. Liczbę pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w różnych krajach Europy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba zdiagnozowanych przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w poszczególnych krajach europejskich (dane z lat 2004-2009 na podstawie [70], [71], [72], [73], [74], [75]).

Kraj	Liczba pacjentów
Szwajcaria	102
Niemcy	1 200
Hiszpania	444
Szwecja	100
Francja	700
Włochy	500

Częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie jest związana z rasą ani z grupą etniczną [17], [20]. Wydaje się także, że częstość występowania obrzęku naczynioruchowego typu I i II nie jest związana z płcią pacjentów [1], [20], chociaż niektórzy autorzy zauważają, że kobiety stanowią większą część ogółu pacjentów (60%) [13] i doświadczają poważniejszych ataków choroby [18]. Typ III występuje jedynie u kobiet, natomiast obrzęki typu IV – tylko u mężczyzn [18].

Odnotowuje się stosunkowo dużą śmiertelność związaną ze schorzeniem, co wynika z nawracającego charakteru ataków oraz braku możliwości przewidzenia ich natury. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęków krtani, związanych z zaburzeniami oddychania szacuje się na 15-33% [18], [128].

2.6. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jako choroba ultrazadka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w Polsce (rozdział 2.5. Epidemiologia), analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultrazadkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [115], [116]. Natomiast, nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultrazadkiej. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza jednego przypadku na 50 000 osób [95]. Natomiast, w Polsce obowiązuje definicja choroby ultrazadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [96]. Informuje ona, że **choroba ultrazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób**.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy spełnia powyższe kryterium, ponieważ w oparciu o dane pochodzące z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem

Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, obecnie zarejestrowanych i leczonych jest 232 chorych (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym, Panią prof. Obtulowicz; stan na 22 maja 2012 roku), a według danych Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym około 150 osób jest zdiagnozowanych i leczonych [23].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [78], [116]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3 - 2,6 miliona pacjentów [94]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [79]. Dodatkowo, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również z obniżeniem jakości życia chorych [32] oraz dużą liczbą hospitalizacji [46], [128]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle unieruchamiają pacjentów na 20-100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania, co dodatkowo generuje duże koszty leczenia [32], [128].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [81], [115], [116]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą.

W Polsce w dniu 21 lipca 2008 roku został powołany przez Ministra Zdrowia Zespół ds. Chorób Rzadkich [64]. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy. W skład Zespołu wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby cierpiące na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Prace Zespołu służą dążeniu do zapewnienia dostępu do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla chorych na choroby rzadkie. W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, programy lekowe i inne [64], [93].

W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację Planu lub Strategii w dziedzinie chorób rzadkich, najlepiej nie później niż przed końcem

2013 roku, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego, wraz z celami i mechanizmami ich monitorowania a także przyjęcie zaleceń europejskiego projektu na rzecz opracowania krajowych planów zwalczania rzadkich chorób [94].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [116].

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

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [115].

Oceniany produkt leczniczy Ruconest[®] w dniu 11 maja 2001 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy. Jednak, we wrześniu 2010 roku **na prośbę sponsora został on wycofany z rejestru leków sierocych** ze względu na niespełnianie kryteriów desygnacji na lek sierocy (nie podano jakich) [80], [117].

2.7. Rokowanie

Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani, występujące zwłaszcza u chorych w pierwszym ataku choroby [29] i w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia [31]. **Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanymi z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się na 15-33%** [18], [128]. Wczesne rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego może wpłynąć na przebieg choroby i poprawę rokowania u chorych [25]. Inne zagrożenia związane są z: błędnym rozpoznaniem bólu brzucha i przeprowadzanymi niepotrzebnie interwencjami medycznymi [30] lub powikłaniami leczenia (działaniami niepożądanymi po podawaniu androgenów [27] i infekcjami po stosowaniu preparatów krwiopochodnych [17]). Ponadto, częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych

atakach choroby może prowadzić do uzależnienia. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również z obniżeniem jakości życia chorych [32]. Obrzęki dłoni i stóp mogą być bardzo wyniszczające, obrzęki brzucha związane są zwykle z silnym bólem, a obrzęki twarzy mogą być szpecące. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym są bardziej narażeni na wystąpienie depresji; 42,5% pacjentów wykazuje co najmniej łagodne objawy depresji [32]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest również ze stosunkowo dużą liczbą hospitalizacji [46]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle unieruchamiają pacjentów na 20-100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania [32]. W badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych w trakcie 2 lat (2006-2007 rok) odnotowano 5 040 wizyt związanych z wystąpieniem ostrego obrzęku u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, 3 096 wizyt zakończyło się hospitalizacją chorych, 3 pacjentów (0,1%) zmarło [128].

2.8. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ma na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie dostosowane do nasilenia objawów [4]. Właściwa terapia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowalnia rozwój i nasilenie ostrych napadów i zmniejsza ich liczbę; ma także na celu poprawę jakości życia pacjenta. Ze względu na duże różnice w przebiegu i nasileniu choroby, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego powinno być zindywidualizowane i opierać się na ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem [38].

Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego obejmuje:

- leczenie **ostrego napadu obrzęku** (leczenie doraźne),
- leczenie długoterminowe, przewlekłe, stosowane w przypadku częstych i nasilonych napadów (> 1/miesiąc, 12/rok),
- leczenie krótkoterminowe, prewencyjne, stosowane u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przed zabiegami chirurgicznymi, w czasie ciąży i porodu [38].

2.8.1. Leczenie w przypadku wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów. W leczeniu doraźnym stosuje się **inhibitor C1 esterazy (ludzki lub rekombinowany)**, antagonistę receptora dla bradykininy (ikatybant) lub inhibitory kalikreiny (ekalantyd). Dodatkowo stosowane są leki starszego typu: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [8], [27].

Według niektórych autorów ostre napady obrzęków zlokalizowanych obwodowo (dłonie, stopy, krocze) nie wymagają leczenia, natomiast napady obrzęków ciężkich, groźnych dla życia (na przykład obrzęki: twarzy, dróg oddechowych, umiejscowione w jamie brzusznej) wymagają przede wszystkim podania

preparatów **inhibitora C1 esterazy**, antagonistów receptorów B2 bradykininy lub inhibitora kalikreiny. Leki te powinny być dostępne dla chorego [39].

Metody leczenia stosowane w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Leczenie stosowane w przypadku wystąpienia ostrego ataku obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [11], [39], [40]).

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

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

Napady obrzęku objawiające się ostrymi dolegliwościami brzuszными wymagają dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych oraz infuzji płynów ze względu na gromadzenie się w jamie brzusznej znacznej ilości płynu [41]. Glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe domięśniowe, adrenalinę można uznać jedynie za leki wspomagające [5], [11].

Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)

Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest pozyskiwany z ludzkiego osocza i stosowany w ostrych atakach, zagrażających życiu pacjenta [67]. Może być także stosowany w profilaktyce, zwłaszcza

krótkoterminowej [66]. Jest dostępny w Europie od 1973 roku. Jego skuteczność jest duża ze względu na działanie przyczynowe [45]. W ciągu 2 godzin po podaniu C1 INH w czasie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego w 95% przypadków stwierdza się poprawę stanu klinicznego. Działania niepożądane występują rzadko i są to głównie: gorączka oraz bóle głowy. Ze względu na fakt, że preparat jest otrzymywany z ludzkiego osocza, istnieje możliwość wystąpienia zakażenia wirusowego, w związku z tym każdy pacjent z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym powinien zostać zaszczepiony przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i C. W praktyce wadą stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy jest jego wysoka cena i związana z tym ograniczona dostępność [4], [54]. Niektórzy autorzy opisują przypadki zaostrzenia napadu obrzęku naczynioruchowego po podaniu preparatu w leczeniu ostrego ataku [42].

Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa, Ruconest®)

Rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1 ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1 INH; sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna, jak w ludzkim C1 INH [57]. W porównaniu z ludzkim inhibitorem otrzymywanym z osocza, **inhibitor rekombinowany** (otrzymany na drodze biochemii molekularnej z mleka transgenicznych królików) **ma krótszy czas półtrwania w organizmie, jest tańszy w pozyskiwaniu i ze względu na syntetyczne pochodzenie jest całkowicie bezpieczny w kontekście zakażeń wirusowych** (takich jak ludzki wirus niedoboru odporności – HIV czy wirus zapalenia wątroby typu B lub typu C) [45]. **Wykazano dużą skuteczność rekombinowanego inhibitora C1 esterazy w ostrych atakach obrzęku naczynioruchowego** [44]. Czas od podania preparatu do pierwszego złagodzenia dolegliwości wynosi od 15 minut do 4 godzin, a do zmniejszenia poziomu dolegliwości do minimalnego: 1-8 godzin w przypadku ataków brzusznych i 8-48 godzin - ataków z zajęciem tkanki podskórnej. **Podczas badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nawrotu obrzęku w okresie podawania rekombinowanego inhibitora C1 esterazy** [23].

We wrześniu 2010 roku w Gargnano podczas międzynarodowej konferencji ekspertów zajmujących się patomechanizmem, rozpoznawaniem i leczeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego na tle niedoboru esterazy C1 inhibitora uznano, iż rekombinowany inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrego obrzęku naczynioruchowego [39]. **Rekombinowany C1 INH, konestat alfa, w czerwcu 2010 roku otrzymał pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnośnie leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym związanym z niedoborem inhibitora C1 esterazy.** CHMP rekomenduje Komisji Europejskiej dopuszczenie leku do obrotu w Europie [117].

Inhibitor C1 esterazy ludzki (Cinryze®)

Substancja czynna produktu leczniczego Cinryze®, ludzki inhibitor C1 esterazy, jest białkiem wyekstrahowanym z krwi ludzkiej. Białko to jest potrzebne do kontroli układu dopełniacza i układu kontaktu, gromadzenia białek we krwi, które zwalczają zakażenie i wywołują stan zapalny. U pacjentów z niskim stężeniem tego białka nadmierna aktywność tych dwóch układów prowadzi do objawów obrzęku naczynioruchowego. Produkt leczniczy Cinryze® stosuje się w celu uzupełnienia brakującego inhibitora C1 esterazy co prowadzi do wyrównania jego niedoboru i pomaga w leczeniu napadów obrzęku naczynioruchowego oraz w zapobieganiu ich występowania [63].

Dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem, porównujące ludzki inhibitor C1 z placebo (LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B) oraz dane z dwóch badań otwartych (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4), wykazały skuteczność produktu leczniczego Cinryze® w terapii i zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z niedoborem inhibitora C1 esterazy [63].

Nie odnaleziono informacji o stosowaniu produktu leczniczego Cinryze® w warunkach polskich. Dodatkowo w ramach badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA (badanie dotyczyło kosztów leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1 esterazy), również nie stwierdzono, żeby stosowano produkt leczniczy Cinryze® w warunkach polskich [112].

Świeżo mrożone osocze

Zastosowanie świeżo mrożonego osocza jest zalecane w ostrych atakach wtedy, gdy koncentrat inhibitora C1 esterazy jest niedostępny. Pierwsze oznaki poprawy pojawiają się w okresie od 30 minut do 12 godzin [43]. Świeżo mrożone osocze zawiera jednak dodatkowe kininy i czynniki dopełniacza, stwarzające potencjalne zagrożenie nasilenia objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [20]. Ponadto, użycie świeżo mrożonego osocza jest związane z dość dużym ryzykiem zakażenia wirusowego i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęstsze to: pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i hemoliza [43].

Antagonista receptorów B2 bradykininy (ikatybant, Firazyr®)

Pobudzenie receptora B2 przez bradykininę – kluczowy mediator w odniesieniu do dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – jest powodem powstania typowych objawów zapalenia tkanek (obrzęk, ból, zaczerwienienie, ocieplenie) [4]. Zablokowanie tego receptora łagodzi ostre napady obrzęku naczynioruchowego w ciągu 4 godzin od podania [47]. Część autorów zwraca uwagę na możliwość wystąpienia miejscowych odczynów po podskórnym wstrzyknięciu leku, jednak są to reakcje łagodne i ustępują samoistnie i szybko [48].

Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®)

Rolą inhibitora kalikreiny jest powstrzymanie jej wydzielania, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wytwarzania bradykininy i do zmniejszenia przepuszczalności naczyń, a tym samym złagodzenia napadu obrzęku naczynioruchowego [49]. Najbardziej niepokojącym działaniem niepożądanym leku jest wstrząs anafilaktyczny, występujący najczęściej w ciągu pierwszej godziny po wstrzyknięciu. Ze względu na ryzyko reakcji anafilaktycznej lek ten powinien być podawany wyłącznie przez personel medyczny. Inne częste działania niepożądane to: bóle głowy, nudności, zmęczenie, biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, wymioty, świąd, ból w nadbrzuszu [50], [51]. Lek ten nie został jeszcze wprowadzony do praktyki klinicznej w Polsce [112].

Leki anabolizujące – androgeny (danazol, stanozolol)

Androgeny są stosowane od lat 70. XX wieku w leczeniu obrzęku naczynioruchowego. Są one szczególnie przydatne w profilaktyce długo- i krótkoterminowej, gdyż efekt leczniczy pojawia się dopiero po około 24-48 godzinach. Ze względu na działania niepożądane muszą być stosowane ostrożnie. Główne przeciwwskazania do stosowania androgenów to: ciąża, laktacja, rak prostaty, unika się także ich podawania u dzieci. Przewlekłe leczenie androgenami powoduje u kobiet najczęściej: zwiększenie masy ciała, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszone libido, trądzik, cholestazę, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze [23].

Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy)

Leki z tej grupy powstrzymują aktywację plazminogenu, dzięki czemu zmniejszają zużycie inhibitora C1 esterazy. Ze względu na długi czas rozpoczęcia przeciwdziałania objawom, antyfibrynolityki są rzadko używane w leczeniu ostrych napadów w przebiegu choroby [4]. Działania niepożądane stosowania antyfibrynolityków występują bardzo rzadko i obejmują: nudności, zawroty głowy, biegunkę, uszkodzenia komórek mięśni i rozwinięcie zmian zakrzepowych. W Polsce z tej grupy leków stosowany jest kwas traneksamowy. Antyfibrynolityki są mniej skuteczne od androgenów. Są one często stosowane u dzieci w leczeniu przewlekłym profilaktycznym [23].

2.8.2. Profilaktyka długoterminowa w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego

Leczenie przewlekłe chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosuje się wówczas, gdy ostre napady obrzęku naczynioruchowego pojawiają się dwa lub więcej razy w miesiącu [11], [28] (lub, według innych autorów, częściej niż raz w miesiącu [39]) lub w przypadkach zagrażających życiu ataków obrzęku naczynioruchowego [39]. Zalecając leczenie przewlekłe, należy dokonać oceny jego skuteczności i indywidualnie dobrać minimalną skuteczną dawkę podczas pierwszego miesiąca leczenia. Pacjenci pozostający w leczeniu przewlekłym dwa razy w roku powinni mieć wykonywane

próby wątrobowe, lipidogram, USG wątroby. W przypadku kobiet, przewlekłe leczenie powinno odbywać się we współpracy z ginekologiem [5].

W celu zmniejszenia częstości lub indukcji ustąpienia ostrych napadów zaleca się prewencyjne, długotrwałe stosowanie dwa razy w tygodniu preparatów **inhibitora C1 esterazy** w dawce zależnej od masy ciała [39]. Jeśli u chorego występują jedynie obwodowe, niewielkie obrzęki, nie należy wdrażać tego sposobu postępowania profilaktycznego. W tego rodzaju profilaktyce stosuje się antyfibrynolityki (kwas traneksamowy lub kwas aminokapronowy) lub androgeny (danazol lub stanozolol), jeśli są skuteczne i tolerowane przez chorego oraz przy uwzględnieniu wszelkich przeciwwskazań wynikłych z ich działań niepożądanych [33], [39]. Również w III typie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego proponuje się leczenie prewencyjne kwasem traneksamowym. Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują, że zmniejsza ono nasilenie i częstość objawów o około 50% [33].

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

Tabela 6. Profilaktyka długoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [33], [39]).

Stosowane leczenie	Dawka	Komentarz
Inhibitor C1 esterazy (Berinert® P)	2 razy/tydzień: <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała < 50 kg – 500 jednostek • Masa ciała > 50 kg < 100 kg – 1 000 jednostek • Masa ciała > 100 kg – 1 500 jednostek 	W przypadku występowania częstych ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego
Androgeny	Danazol: 400-600 mg/dobę przez 4 tygodnie, później 50-200 mg/dobę lub co drugi dzień, Stanozolol: 4-6 mg/dobę przez miesiąc, później 0,5-2 mg/dobę,	W przypadku występowania częstych obwodowych napadów obrzęku naczynioruchowego
Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy: 0,5-2 g/dobę, 1-2 razy/dobę, Kwas aminokapronowy: 2-3 g/dobę, 4 razy/dobę	Konieczność wykonywania badań kontrolnych: prób wątrobowych, lipidogramu, USG wątroby

2.8.3. Profilaktyka krótkoterminowa w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Celem krótkoterminowej profilaktyki jest zapobieganie wystąpieniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów, które mogą być wywołane przez procedury medyczne, chirurgiczne lub stomatologiczne [38]. Podawanie leków przed planowanym zabiegiem jest niezwykle istotne,

ponieważ towarzyszące zabiegom urazy tkanek mogą zainicjować napad obrzęku naczynioruchowego. Profilaktyka jest zalecana przede wszystkim w przypadku przewidywanych dużych zabiegów chirurgicznych na twarzoczaszce, natomiast w odniesieniu do nieobciążających zabiegów tylko wtedy, jeśli koncentrat inhibitora C1 esterazy nie jest dostępny do natychmiastowego podania w przypadku nagłego pojawienia się napadu ostrego obrzęku naczynioruchowego [52]. Najlepsze efekty w profilaktyce krótkoterminowej przynosi wlew dożylny koncentratu **inhibitora C1 esterazy** [39]. Należy podać prewencyjnie 500-1 500 jednostek inhibitora C1 esterazy [17], [33]. Jeśli inhibitor C1 esterazy nie jest dostępny, zaleca się podanie androgenów lub świeżo mrożonego osocza [17].

Tabela 7. Profilaktyka krótkoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [5], [17], [33], [63]).

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

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*)

Znajomość standardów terapii napadów wspomaga proces leczenia farmakologicznego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Oparte są one o rzeczywiste obserwacje ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w zależności od ich lokalizacji, wieku i płci pacjentów, z uwzględnieniem działań niepożądanych oraz interakcji farmakokinetycznych.

Brak jest dotychczas polskich wytycznych leczenia farmakologicznego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (stan na 10 grudnia 2012 roku).

2.9.1. Międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku dzieci i nastolatków [129]

Wytyczne zostały opracowane w czerwcu 2011 roku dla subpopulacji dzieci i nastolatków, u których zdiagnozowano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem inhibitora C1 esterazy (typ I i II).

Tabela 8. Leczenie dzieci i nastolatków ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym (opracowane na podstawie [129]).

Stosowane leczenie	Ostre ataki obrzęku			Krótko- i długoterminowa profilaktyka
	Ataki obwodowe i obszarów moczowopłciowych	Ataki brzuszne	Ataki twarzowe i krtaniowe	
Strategia „czekaj i obserwuj”	Ma zastosowanie zależnie od intensywności ataku	Ma zastosowanie zależnie od intensywności ataku	Nie	Nie ma tu zastosowania
Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P, Cinryze®)	Tak	Tak	Tak	Tak*
Konestat alfa , ikatybant, ekalantyd**	Nie	Nie	Nie	Nie
Androgeny ***	Nie	Nie	Nie	Nie
Antyfibrynolityki	Nie	Nie	Nie	Nie

* Tylko Cinryze® ma wskazanie do długoterminowej profilaktyki.

** Brak rejestracji w Europie w tej populacji.

*** Nie są zarejestrowane w tej populacji w Niemczech i Austrii.

W subpopulacji dzieci w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczyń ruchomym zalecane jest stosowanie **koncentratu inhibitora C1 esterazy**. W zależności od umiejscowienia oraz nasilenia ataku można zastosować również strategię „czekaj i obserwuj”, jeśli atak nie jest groźny dla życia lub bolesny i nie utrudnia codziennej aktywności.

W profilaktyce krótkoterminowej rekomenduje się podawanie **koncentratu inhibitora C1 esterazy**, a w przypadku jego niedostępności, zalecany jest danazol. Profilaktyka krótkoterminowa rekomendowana jest tylko w przypadku zabiegów chirurgicznych w obrębie głowy i karku. W długoterminowej profilaktyce choroby jedyną opcją jest stosowanie **koncentratu inhibitora C1 esterazy**, a w przypadku jego niedostępności kwas traneksamowy. Podawanie dzieciom androgenów nie jest zalecane.

W przypadku subpopulacji dzieci problemem w ich leczeniu jest wciąż ograniczona ilość danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków, co w konsekwencji wiąże się z brakiem ich rejestracji w zakresie stosowania w tej populacji.

2.9.2. Międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku kobiet [55]

Wytyczne zostały opracowane w maju 2009 roku dla subpopulacji kobiet, u których zdiagnozowano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem inhibitora C1 esterazy.

Tabela 9. Wytyczne postępowania w subpopulacji kobiet ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1 esterazy (opracowane na podstawie [55]).

Problem kliniczny	Wytyczne postępowania/możliwe problemy
Antykoncepcja	Antykoncepcja z użyciem estrogenów nie może być stosowana w tej subpopulacji kobiet, dopuszczalne są metody mechaniczne, wkładki domaciczne, progestyny.
Ciąża	Stosowanie androgenów jest przeciwwskazane i powinno zostać przerwane jeszcze przed poczęciem, koncentrat inhibitora C1 esterazy jest wskazany w terapii ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej, w przypadku braku dostępu do koncentratu inhibitora C1 esterazy zaleca się kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze w ramach długoterminowej profilaktyki; brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży ikatybantu, ekalantydu i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.
Poród	Stosowanie profilaktycznej terapii przed porodem nie jest konieczne, jednak koncentrat inhibitora C1 esterazy powinien być dostępny. Profilaktyczne leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy jest zalecane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego.
Laktacja	Zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy, przyjmowanie kwasu traneksamowego oraz androgenów jest przeciwwskazane ze względu na ich przedostawanie się do mleka matki.
Rak piersi	Stosowanie androgenów nie jest zalecane, leki przeciwestrogenowe np. tamoksyfen mogą pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego; rekomenduje się stosowanie anastrozolu w terapii raka.
Menstruacja	Obserwowano poprawę stanu pacjentek po podaniu ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 esterazy, ekalantydu lub rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.
Menopauza	Nie jest zalecane stosowanie zastępczej terapii hormonalnej i tamoksyfenu, można przyjmować progesteron, progestyny, tibolon, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory wychwytu serotoniny-norepinefryny w celu redukcji objawów menopauzy oraz bifosfoniany w terapii osteoporozy.
Ginekologiczne zabiegi chirurgiczne	Zalecana jest krótkoterminowa profilaktyka opracowana w międzynarodowych wytycznych [17] (przedstawione zostały poniżej).
Nowotwór endometrium	Brak przeciwwskazań odnośnie stosowania progestogenów i androgenów np. danazolu.
Nowotwór macicy	W przypadku nowotworu zależnego od hormonów stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, ale jest dopuszczalne w terapii nowotworów, które nie są zależne od hormonów.
Terapia bezpłodności	Zalecane jest profilaktyczne zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy przed zabiegiem pobrania oocytów.

2.9.2. Międzynarodowe wytyczne opracowane w Kanadzie [17], [53], [130]

W 2010 roku podczas międzynarodowej konferencji w Toronto eksperci z wielu krajów świata pod przewodnictwem *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) i *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* opracowali wytyczne dotyczące postępowania w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Wytyczne te stanowią aktualizacją zaleceń zaprezentowanych w 2003 i 2007 roku. Wytyczne ekspertów zostały opublikowane w dwóch dokumentach: *2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema* i *Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach*.

W diagnostyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego autorzy zwracają uwagę przede wszystkim na badania poziomu osoczowego białka C4 oraz poziomu i aktywności inhibitora C1 esteraazy. Ocena poziomu i aktywności tych dwóch białek pozwala na zdiagnozowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II i III oraz nabytego obrzęku naczynioruchowego [53]. Dalsze postępowanie zostało podzielone na profilaktykę krótkoterminową (ze względu na zaplanowane zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne), profilaktykę długoterminową (ze względu na zwiększone ryzyko częstych ataków w przebiegu schorzenia) oraz na leczenie doraźne (w przypadku wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego).

Leczenie doraźne w przypadku ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Postępowanie w przypadku wystąpienia ostrego ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego polega na rozpoczęciu leczenia najszybciej jak to tylko możliwe, aby nie dopuścić do takiego rozwoju ataku, który zagrażałby życiu chorego. Rodzaj postępowania doraźnego zależy od umiejscowienia obrzęku. Stosowanie **inhibitora C1 esteraazy (Berinert® P lub Ruconest®)** zaleca się jako leczenie I linii. Natomiast jako leki II linii rekomendowane są: androgeny, traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze. W przypadku ciężkich, zagrażających życiu obrzęków krtani zaleca się postępowanie chirurgiczne (intubacja lub tracheotomia). Leczenie doraźne w przypadku ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Postępowanie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [17], [53]).

Lokalizacja obrzęku	Postępowanie		Dawka leku	Komentarz	
Tułów/ kończyny	Czekaj i obserwuj		-	Podstawowe działanie	
	Leki I linii	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	25 jednostek/kg masy ciała/dobę dożylnie	W przypadku nasilonych napadów obrzęku	
		Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa, Ruconest®)	W trakcie ustalania*	W przypadku nasilonych napadów obrzęku	
		Antagonista receptorów B2 bradykininy (ikatybant, Firazyr®)	30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	
		Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®)	30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	
	Leki II linii	Traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze	1–2 jednostki objętościowe	Opcjonalne; w przypadku niedostępności leków I linii	
		Androgeny	Podwojenie dotychczasowej dawki	U pacjentów dotychczas leczonych profilaktycznie androgenami; stosować w przypadku niedostępności leków I linii	
	Szyja, kark, brzuch	Leki I linii	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	25 jednostek/kg masy ciała/dobę dożylnie	Leczenie podstawowe
Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa, Ruconest®)			W trakcie ustalania*	Leczenie podstawowe	
Antagonista receptorów B2 bradykininy (ikatybant, Firazyr®)			30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	
Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®)			30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	
Leki II linii		Traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze	1–2 jednostki objętościowe	Opcjonalne; w przypadku niedostępności leków I linii	
		Androgeny	Podwojenie dotychczasowej dawki	U pacjentów dotychczas leczonych profilaktycznie androgenami; stosować w przypadku niedostępności leków I linii	
Krtąń		Leki I linii	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	25 jednostek/kg masy ciała/dobę dożylnie	Leczenie podstawowe
			Rekombinowany inhibitor C1 esterazy (konestat alfa, Ruconest®)	W trakcie ustalania*	Leczenie podstawowe
	Antagonista receptorów B2 bradykininy (ikatybant, Firazyr®)		30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	
	Inhibitor kalikreiny (ekalantyd, Kalbitor®)		30 mg podskórnice	W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy	

	Leki II linii	Traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze	1–2 jednostki objętościowe	Opcjonalne; w przypadku niedostępności leków I linii
		Androgeny	Podwojenie dotychczasowej dawki	U pacjentów dotychczas leczonych profilaktycznie androgenami; stosować w przypadku niedostępności leków I linii
	Postępowanie chirurgiczne (intubacja, tracheotomia)		-	W ciężkich przypadkach

* Lek otrzymał pozytywną opinię od EMA i w trakcie tworzenia wytycznych był poddawany analizom przez FDA.

Autorzy międzynarodowych wytycznych rekomendują stosowanie produktów leczniczych: Berinert[®] P lub Ruconest[®] w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego zlokalizowanych na: tułowiu, kończynach, szyi, brzuchu, karku oraz w krtani. Produkty lecznicze: Berinert[®] P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) lub Ruconest[®] (rekombinowany inhibitor C1 esterazy, konestat alfa) są zalecane do podawania w pierwszej kolejności, podczas gdy produkty: Firazyr[®] (ikatybant) i Kalbitor[®] (ekalantyd, inhibitor kalikreiny) należy podawać jedynie w przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy.

Profilaktyka krótkoterminowa

Autorzy wytycznych opracowanych w Kanadzie zalecają stosowanie profilaktyki krótkoterminowej (zakres leczenia profilaktycznego: do kilku dni) w związku z zaplanowanymi wizytami w szpitalu lub u stomatologa ze względu na możliwość wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (przy zdiagnozowanej chorobie).

Tabela 11. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki krótkoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [17]).

Postępowanie		Dawka	Uwagi
Postępowanie w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie)			
Inhibitor C1 esterazy dostępny		Według potrzeb – jeśli wystąpi atak	Przy dostępnym inhibitorze C1 esterazy żadne inne postępowanie profilaktyczne nie jest potrzebne
Androgeny	Danazol	2,5-10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Nie stosować w pierwszych dwóch trymestrach ciąży
	Stanozolol	4-6 mg/dobę	-
Postępowanie w rozszerzonym zakresie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako wysokie - na przykład przed zabiegiem chirurgicznym)			
Inhibitor C1 esterazy		<ul style="list-style-type: none"> Masa ciała < 50 kg – 500 jednostek Masa ciała > 50kg < 100 kg – 1 000 jednostek Masa ciała > 100 kg – 1 500 jednostek 	Podawać 1-6 godzin przed zabiegiem; w czasie zabiegu powinien być dostęp do drugiej dawki inhibitora C1 esterazy
Androgeny		Danazol: 2,5-10 mg/kg/dobę; maksymalna dawka 600 mg/dobę	Stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny

Świeżo mrożone osocze lub traktowane detergentami osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2-4 jednostki objętościowe (400-800 ml)	Podawać 1-6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy jest niedostępny
Świeżo mrożone osocze	10 ml/kg masy ciała lub 2-4 jednostki objętościowe (400-800 ml)	Podawać 1-6 godzin przed zabiegiem; stosować tylko w przypadku, gdy inhibitor C1 esterazy oraz świeżo mrożone osocze traktowane detergentami są niedostępne

W przypadku postępowania w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie, a więc w procedurach medycznych o niewielkim ryzyku wystąpienia napadu) zaleca się stosowanie **inhibitora C1 esterazy** i szybkie podanie leku w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. W przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy zaleca się zastosowanie androgenów.

Postępowanie przed poważniejszymi zabiegami medycznymi, związanymi z większym ryzykiem wystąpienia napadu obrzęku naczynioruchowego obejmuje w pierwszej kolejności stosowanie **inhibitora C1 esterazy**, a w przypadku niedostępności leku – androgenów lub świeżego mrożonego osocza.

Profilaktyka długoterminowa

Zaleca się stosowanie profilaktyki długoterminowej (zakres leczenia profilaktycznego: niezdefiniowany; profilaktykę można prowadzić według potrzeb) w przypadku częstych ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 12. Wytyczne postępowania profilaktyki długoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [17]).

Postępowanie	Dawka	Uwagi
Inhibitor C1 esterazy dostępny	Podawać na żądanie przy występującym ataku, w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego: dwa razy w tygodniu	Leczenie inhibitorem C1 esterazy jest tutaj potraktowane jak profilaktyka doraźna
Androgeny (danazol, stanozolol)	<ul style="list-style-type: none"> • Danazol: < 200 mg/dobę • Stanozolol: < 2 mg/dobę 	Podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę
Antyfibrynolityki: kwas traneksamowy lub w przypadku niedostępności kwas aminoheksanowy	20-50 mg/kg masy ciała 2-3 razy na dobę (3-6 g/dobę maksymalnie)	Mniej efektywny niż androgeny

Profilaktyka długoterminowa obejmuje stosowanie **inhibitora C1 esterazy** w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego tym lekiem. W dalszej kolejności autorzy wytycznych zalecają stosowanie androgenów lub antyfibrynolityków, w zależności od tolerancji i skuteczności leków.

Leczenie prowadzone w warunkach domowych [130]

Leczenie ostrych ataków obrzęków w ramach profilaktyki w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym jest dopuszczalne; wiek, stan (ciąża, laktacja) ani brak pomocy przy podaniu leku nie powinien być przeciwwskazaniem. Chory powinien jednak zostać odpowiednio przeszkolony w zakresie postępowania w przypadku ataku oraz stosowania leków.

W przypadku ostrego ataku obrzęku terapia powinna być wdrożona najszybciej jak to jest tylko możliwe, żeby nasilenie obrzęku nie zwiększyło się. Dawka leku powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta. Profilaktyczne podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy może być konieczne w pewnych sytuacjach np. w sytuacjach stresowych lub przed zabiegami medycznymi lub stomatologicznymi. W przypadku częstych ataków obrzęku może być konieczna długoterminowa profilaktyka. Rekombinowany inhibitor C1 esterazy, ikatybant i ekalantyd nie są zalecane w profilaktyce ze względu na krótki okres półtrwania. Zalecane jest leczenie **koncentratem inhibitora C1 esterazy**, po zarejestrowaniu alternatywną opcją może być terapia **rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy**. Ikatybant jest również rekomendowany w leczeniu w warunkach domowych ze względu na łatwy sposób podawania – w ampułko-strzykawkach. Natomiast, ekalantyd nie jest zalecany do stosowania w warunkach domowych ze względu na potencjalną możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznych.

Ataki we wszystkich lokalizacjach mogą być leczone w warunkach domowych, jednak zaleca się w przypadku ataków krtaniowych zgłoszenie się do szpitala już po przyjęciu leku.

2.9.4. Wytyczne opracowane przez *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)* [54]

W 2010 roku *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)* przedstawiło swoje stanowisko i rekomendacje odnośnie leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Według autorów, leczenie powinno być zgodne z indywidualnie opracowanym planem dla chorego, uwzględniającym częstość występowania napadów i ich charakter. Zaleca się, aby każda osoba z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym posiadała bransoletkę *Medic Alert* oraz aktualny, zindywidualizowany plan leczenia przygotowany przez lekarza prowadzącego, z możliwością wglądu przez innych lekarzy mających styczność z chorym. Autorzy dokumentu zalecają również korzystanie z technik zarządzania stresem, jeśli jest on identyfikowany jako czynnik ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego.

Leczenie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczyń naczynioruchowego

W przypadku ostrych napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego zaleca się stosowanie koncentratu **inhibitora C1 esterazy** lub ikatybantu. Autorzy wytycznych wskazują na wysokie koszty i ograniczoną dostępność koncentratu inhibitora C1 esterazy w Australii.

Tabela 13. Postępowanie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczyń naczynioruchowego (opracowane na podstawie [54]).

Lokalizacja obrzęku	Postępowanie	Komentarz
Obwodowo	Brak działania (obserwacja)	W obrzękach małych, o niskim ryzyku
	Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	W obrzękach ciężkich, o wysokim ryzyku
Twarz, jama ustna, gardło	Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	-
Brzuch	Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	Może wymagać podania leków przeciwbólowych
Krtań	Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	Może być wskazaniem do długoterminowej profilaktyki

Leczenie w czasie ciąży

W okresie ciąży rekomendowane jest stosowanie koncentratu **inhibitora C1 esterazy** w leczeniu doraźnym ostrych napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego lub regularna krótkoterminowa profilaktyka, jeżeli ataki występują często. Alternatywą jest kwas traneksamowy, jednak musi być on stosowany z ostrożnością, ze względu na możliwe działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania danazolu.

Profilaktyka krótkoterminowa

Profilaktyka krótkoterminowa jest zalecana u pacjentów planujących zabiegi stomatologiczne oraz zabiegi chirurgiczne, zwłaszcza w obszarze głowy lub szyi. Zaleca się, aby wszelkie procedury medyczne były podejmowane możliwie blisko szpitali z udogodnieniami dla zarządzania kryzysowego w przypadku wystąpienia ostrego napadu naczyń naczynioruchowego. Rekomendowane jest również zapewnienie dostępu do koncentratu **inhibitora C1 esterazy**.

Tabela 14. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki krótkoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczyń naczynioruchowym (opracowane na podstawie [54]).

Postępowanie	Dawka	Komentarz
Postępowanie w złagodzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako niskie)		
Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	Według potrzeb – jeśli wystąpi atak	Przy dostępnym leku żadne inne postępowanie profilaktyczne nie jest potrzebne
Danazol	600 mg/dobę lub podwojenie dotychczasowej dawki dla pacjentów obecnie przyjmujących danazol	Stosowany alternatywnie, przez 5 dni przed i 2 dni po zabiegu
Postępowanie w rozszerzonej formie (przy oszacowaniu ryzyka wystąpienia jako wysokie - na przykład przed zabiegiem)		

chirurgicznym)		
Koncentrat inhibitora C1 esterazy	20 jednostek/kg masy ciała	Podawać 1-6 godzin przed zabiegiem operacyjnym i powinien być dostępny po zabiegu

Profilaktyka długoterminowa

Profilaktyka długoterminowa jest wprowadzana w przypadku występowania ostrych obrzęków naczynioruchowych częściej niż 5 razy w miesiącu. Jednakże pacjenci mieszkający w regionach wiejskich lub oddalonych mogą podjąć profilaktykę długoterminową wcześniej niż pacjenci z miast, ze względu na trudny dostęp do usług medycznych w razie konieczności uzyskania nagłej pomocy w przypadku ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 15. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki długoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [54]).

Postępowanie	Komentarz
Koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant	Najpoważniejszą przeszkodą jest koszt i trudność uzasadnienia profilaktyki u chorych z rzadkimi atakami

2.9.5. Wytyczne opracowane w Stanach Zjednoczonych [56]

Wytyczne opracowane na podstawie doświadczeń klinicznych w Stanach Zjednoczonych wskazują na poprawną diagnozę schorzenia jako podstawę właściwego i szybko wdrożonego leczenia. Poprawna diagnoza obejmuje obserwację takich klinicznych aspektów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jak:

- nawracające obrzęki (najczęściej w okolicach tułowia, kończyn dolnych i górnych, twarzy, dróg oddechowych oraz brzucha) bez widocznej pokrzywki,
- pojawienie się ataków w okresie od dzieciństwa do dorosłości; nasilenie ataków w okresie dojrzewania,
- narastanie symptomów ataku przez pierwsze 24 godziny, a później powolne ich ustępowanie przez kolejne 48-72 godziny,
- cykliczność ataków z kilkutygodniowymi przerwami,
- objawy schorzenia ulegające nasileniu po zastosowaniu terapii hormonalnej lub antykoncepcji hormonalnej,
- ataki często powodowane lekkim urazem psychicznym lub stresem,
- obrzęki niereagujące na leczenie epinefryną, lekami antyhistaminowymi czy kortykosteroidami.

Prawidłowa diagnoza schorzenia pozwala na prowadzenie efektywnej terapii lub profilaktyki (krótko- lub długoterminowej):

- w leczeniu doraźnym ataków – świeżo mrożone osocze, kwas epsilon-aminokapronowy lub koncentrat **inhibitora C1 esterazy**,
- profilaktyka krótkoterminowa – jej celem jest uniknięcie ataków analizowanego schorzenia w okresie przewidywanych zabiegów chirurgicznych lub wizyt u stomatologa; stosuje się wysokie dawki androgenów (stanozolol 2 mg trzy razy na dobę lub danazol 200 mg trzy razy na dobę; rozpoczęcie profilaktyki na 7-10 dni przed zabiegiem lub wizytą stomatologiczną) lub dwie jednostki objętościowe świeżo mrożonego osocza kilka godzin przed planowanym zabiegiem,
- profilaktyka długoterminowa – której celem jest zmniejszenie częstości i nasilenia ataków; powinna być stosowana w populacji pacjentów, u których ataki występują raz na trzy miesiące lub częściej oraz w populacji pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden atak w okolicy górnych dróg oddechowych (co stanowi bezpośrednio zagrożenie życia); w przypadku tego typu profilaktyki zaleca się stosowanie androgenów (danazol, stanozolol, oxandrolon – dawkowanie powinno się rozpocząć od wysokiej dawki i stopniowo zmniejszać do osiągnięcia minimalnej działającej dawki); lub antyfibrynolityków (kwas epsilon-aminokapronowy w dawce 1 gram 3-4 razy dziennie).

2.9.6. Wytyczne opracowane w Hiszpanii [118], [119]

Wytyczne zostały opracowane przez *Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema* grupę roboczą *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology* w 2011 roku. Przedstawiono w nich klasyfikację choroby, epidemiologię, mechanizmy leżące u podstaw patofizjologii choroby, jej kliniczne objawy oraz metody diagnozowania i leczenia.

Pacjentom zaleca się unikanie czynników, które mogą indukować atak obrzęku naczynioruchowego, a jeśli jest to niemożliwe odpowiednie przygotowanie się do nich. Czynnikiemami mogącymi wywołać atak choroby są: stres, zabiegi (stomatologiczne, gastroscopia, bronchoskopia, intubacja), leki (zawierające w swoim składzie estrogeny np.: doustna antykoncepcja, zastępcza terapia hormonalna lub inhibitory konwertazy angiotensyny), zmiany hormonalne związane z menstruacją, ciążą, dojrzewaniem, zakażenia (górnych dróg oddechowych lub bakterią *Helicobacter pylori*).

Rekomendacje odnośnie szczepienia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przedstawiono odnośnie wirusowego zapalenia wątroby typu B, które jest zalecane u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą, ponieważ może zaistnieć konieczność podania im pochodnych osocza.

Wyróżnia się trzy rodzaje terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w zależności od założonych celów, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wytyczne do zastosowania profilaktyki długoterminowej, krótkoterminowej oraz leczenia ostrego ataku w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [119].

Rodzaj terapii	Wskazanie
Leczenie ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego	Obrzęk głośni, obrzęk gardła i krtani, obrzęk szyjno-twarzowy, obrzęk brzucha, obrzęk obwodowy umiarkowany do poważnego
Długoterminowa profilaktyka	Obrzęk głośni, co najmniej 1 obrzęk w miesiącu, co najmniej 1 poważny obrzęk brzucha, co najmniej 1 poważny obrzęk szyjno-twarzowy, pogorszenie jakości życia
Krótkoterminowa profilaktyka	Zabiegi odontologiczne, endoskopia, bronchoskopia, zakażenie ran pooperacyjnych

Leczenie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Dotychczas brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność (skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję) koncentratu inhibitora C1 esterazy, ikatybantu, ekalantydu, rekombinowanego inhibitora C1 esterazy.

Tabela 17. Leczenia ostrego ataku w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).

Lek	Dawka	
Koncentrat inhibitora C1 esterazy	20 jednostek/kg (Berinert® P, Ceter®) 1 000 jednostek (Cinryze®)	
Ikatybant	30 mg	
Inne leki	Ekalantyd	30 mg
	Świeżo mrożone osocze	2 jednostki/200 mL
	Kwas traneksamowy	15 mg/kg co 15 godz.
	Rekombinowany inhibitor C1 esterazy	50 jednostek/kg

W terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wskazania są te same dla dorosłych i dla dzieci oraz dla młodzieży.

Długo- i krótkoterminowa profilaktyka

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje odnośnie długo- i krótkoterminowej profilaktyki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 18. Długo- i krótkoterminowa profilaktyka w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).

Grupa farmakologiczna	Lek	Dawka dla dorosłych	Dawka dla dzieci
Długoterminowa profilaktyka			
Androgeny	Danazol	400 mg/dobę lub 600 mg/dobę – dawka początkowa 100 mg/48-72 godz. dawka podtrzymująca	2,5 mg/kg/dobę
	Stanozolol	6-12 mg/dobę – dawka początkowa 2 mg/72 godz. dawka podtrzymująca	-
	Oxandrolon	0,1 mg/kg	-
Antyfibrynolityki	Kwas epsilon-aminokapronowy Kwas traneksamowy	1 g/6-8 godz. 1000-3000 mg/dobę	0,17-0,43 g/kg/dobę 20-40 mg/kg/dobę
Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	1 000-1 500 jednostek/1-3 razy tydzień	20 jednostek/1-3 razy tydzień
Krótkoterminowa profilaktyka			
Zastępczy inhibitor C1 esterazy	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Świeżo mrożone osocze	1 000-1 500 jednostek/1-3 razy tydzień 2 jednostki (400 mL) 1 godz. przed zabiegiem	20 jednostek/1-3 razy tydzień 10 mL/kg 1 godz. przed zabiegiem
Androgeny	Danazol	400-600 mg/dobę przez 5-7 dni przed zabiegiem i 2-3 dni po zabiegu	10 mg/kg/dobę przez 5-7 dni przed zabiegiem i 2-3 dni po zabiegu
	Stanozolol	4-6 mg/dobę przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu	-
Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy	1 g/6 godz. przez 5 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu	500 mg/6 godz. przez 2 dni przed zabiegiem i 2 dni po zabiegu

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu III

W dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym typu III w ramach zapobiegania wystąpieniu ataków należy zrezygnować z przyjmowania estrogenów (doustnej antykoncepcji, zastępczej terapii hormonalnej) oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Tabela 19. Terapia stosowana w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).

Rodzaj terapii	Lek
Ostry atak obrzęku	Kwas traneksamowy (w dawce 1-2 g/6 godz.) lub koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant
Długoterminowa profilaktyka	Kwas traneksamowy, progesteron lub danazol
Krótkoterminowa profilaktyka	Kwas traneksamowy lub koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant

Subpopulacja kobiet

W przypadku kobiet starających się o dziecko ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym należy przerwać leczenie androgenami oraz kwasem traneksamowym ze względu na ich potencjalnie szkodliwy wpływ. Ekalantyd, ikatybant i rekombinowany inhibitor C1 esterazy nie były stosowane w trakcie ciąży i brak jest dotychczas danych dotyczących ich bezpieczeństwa, dlatego ich również należy unikać. Dopuszczalne jest stosowanie koncentratu **inhibitora C1 esterazy** (w dawce 20 jednostek/kg).

Nie ma wskazań do profilaktycznego stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy przed porodem, jednak powinien on być dostępny w trakcie porodu na wypadek konieczności jego zastosowania (w dawce 20 jednostek/kg). Zaleca się podanie koncentratu **inhibitora C1 esterazy** przed porodem kleszczowym, próżniowym lub cięciem cesarskim oraz u pacjentek z niekontrolowaną chorobą lub częstymi atakami obrzęku (dawka powinna być dostosowana do masy ciała pacjentki <50 kg – 500 jednostek, 50-100 kg – 1 000 jednostek, >100 kg – 1 500 jednostek).

2.9.7. Podsumowanie wytycznych

Brak jest dotychczas polskich wytycznych postępowania w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Odnalezione wytyczne międzynarodowe oraz wytyczne obowiązujące w poszczególnych krajach (Hiszpania, Stany Zjednoczone, Australia) są jednak zgodne odnośnie rekomendowanego leczenia.

W terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zalecane jest stosowanie inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P lub Ruconest[®]) jako leku I linii. Natomiast, jako leki II linii rekomendowane są androgeny, traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze. W przypadku ciężkich, zagrażających życiu obrzęków krtani zaleca się postępowanie chirurgiczne (intubacja lub tracheotomia). Produkty lecznicze: Firazyr[®] (ikatybant) i Kalbitor[®] (ekalantyd, inhibitor kalikreiny) należy podawać jedynie w przypadku niedostępności inhibitora C1 esterazy według międzynarodowych wytycznych [17], [53]. W przypadku ostrych napadów obrzęku

naczynioruchowego zaleca się stosowanie koncentratu **inhibitora C1 esterazy** lub ikatybantu według wytycznych australijskich [54] oraz hiszpańskich [119]. Natomiast, świeżo mrożone osocze, kwas epsylon-aminokapronowy lub koncentrat **inhibitora C1 esterazy** są rekomendowane według amerykańskich wytycznych [56].

Stosowanie profilaktyki krótkoterminowej zaleca się w związku z zaplanowanymi wizytami w szpitalu lub u stomatologa ze względu na możliwość wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (przy zdiagnozowanej chorobie). W pierwszej kolejności rekomenduje się stosowanie inhibitora C1 esterazy, a w przypadku niedostępności leku – androgenów lub świeżego mrożonego osocza [17], [53], [54], [55], [56], [119].

Długoterminowa profilaktyka jest zalecana przy występowaniu częstych ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego i obejmuje stosowanie inhibitora C1 esterazy w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego tym lekiem lub podawanie androgenów lub antyfibrolityków w zależności od tolerancji i skuteczności leków [17], [53], [54], [56], [119].

Leczenie ostrych ataków obrzęków oraz w ramach profilaktyki w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym jest dopuszczalne, wiek, stan (ciąża, laktacja) ani brak pomocy przy podaniu leku nie powinien być przeciwwskazaniem. Chory powinien jednak zostać odpowiednio przeszkolony w zakresie postępowania w przypadku ataku oraz stosowania leków [130].

W przypadku kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nie jest wskazane stosowanie leków zawierających w swoim składzie estrogeny np. w ramach antykoncepcji lub zastępczej terapii hormonalnej [55].

W terapii obrzęku naczynioruchowego stosowanie androgenów jest przeciwwskazane u pacjentek starających się o dziecko oraz już ciężarnych lub karmiących. Kwas traneksamowy może być podawany, jednak z ostrożnością ze względu na możliwe działania niepożądane. Rekomenduje się stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy. Brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa przyjmowania w ciąży ikatybantu, ekalantydu i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy. W przypadku naturalnego porodu nie zaleca się profilaktycznego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy, jednak powinien on być dostępny w razie konieczności jego użycia. W przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego zaleca się podanie przed porodem koncentratu inhibitora C1 esterazy [54], [55], [119].

W ramach terapii nowotworów u kobiet ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym zalecana jest ostrożność przy dobieraniu leków, ze względu na możliwość pogorszenia stanu zdrowia pacjentek. Dotyczy to zwłaszcza terapii hormonalnej [55].

W subpopulacji dzieci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym również zalecane jest leczenie za pomocą koncentratu inhibitora C1 esterazy. Androgeny oraz antyfibrynolityki nie są zalecane lub nie są zarejestrowane w tej subpopulacji. Nowe leki: konestat alfa, ikatybant i ekalantyd nie są zarejestrowane w Europie do stosowania u dzieci. W przypadku tej subpopulacji problemem w leczeniu jest wciąż ograniczona ilość danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa poszczególnych leków, co w konsekwencji wiąże się z brakiem ich rejestracji w zakresie stosowania w tej populacji [129].

Dotychczas brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność (skuteczność i bezpieczeństwo) koncentratu inhibitora C1 esterazy, ikatybantu, ekalantydu, rekombinowanego inhibitora C1 esterazy [55].

3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (konestat alfa, Ruconest[®]), stanowią dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [57].

4. Oceniana interwencja (technologia wnioskowana)

Analizowaną interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie konestatu alfa w postaci dożylniej iniekcji (produkt leczniczy Ruconest[®]) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

W dniu 28 października 2010 roku Komisja Europejska przyznała firmie Pharming Group N.V. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Ruconest[®] do obrotu, ważne na terenie całej Unii Europejskiej [80].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej - konestat alfa, Ruconest[®]) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz zalecenia światowych grup ekspertów.

5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest[®]

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest[®] uznano wszystkie leki stosowane w leczeniu dziedzicznych obrzęków naczynioruchowych. Informacje o istniejących lekach podawanych w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz ich rejestracji w Polsce i sposobie podawania pochodzą z Charakterystyk Produktów Leczniczych, a w przypadku braku możliwości odnalezienia charakterystyk danych produktów leczniczych z portali internetowych: Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl/>) i Medycyny Praktycznej (<http://www.mp.pl/>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>) [114].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną. Analiza danych literaturowych [4], [5], [8] wykazała, że leki stosowane w praktyce klinicznej w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego to:

- koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P),
- inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cinryze[®], Ceter[®]),
- antagonistą receptora bradykininy typu 2 – ikatybant (Firazyr[®]),
- świeżo mrożone osocze (2 jednostki w przeliczeniu na pacjenta),
- inhibitor kalikreiny – ekalantyd (Kalbitor[®]),
- kwas traneksamowy (Exacyl[®]),
- androgeny (Danazol[®], Winstrol[®]).

W pierwszej kolejności spośród potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) wykluczono produkty lecznicze niezarejestrowane w Polsce [114]:

- stanozolol (Winstrol[®]) [76],
- inhibitor kalikreiny - ekalantyd (Kalbitor[®]) [131],
- inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Ceter[®]) [132].

Produkt leczniczy Berinert® P mimo, iż nie jest zarejestrowany w Polsce [114], jednak ze względu na jego powszechne wykorzystanie w praktyce klinicznej (lek sprowadzany w ramach procedury importu docelowego) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie został wykluczony z grona potencjalnych komparatorów (technologie opcjonalnych).

Jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) wykluczono również leki niezarejestrowane do stosowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym:

- danazol (Danazol®) wskazany do stosowania w terapii endometriozy lub łagodnej dysplazji piersi [59],
- kwas traneksamowy (Exacyl®) wskazany do stosowania w leczeniu: krwawień spowodowanych pierwotną uogólnioną fibrynolizą, krwawień związanych z przyjmowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym lub krwawień związanych z miejscową fibrynolizą [62].

Ponadto, jako potencjalny komparator (technologia opcjonalna) dla produktu leczniczego Ruconest® wykluczono świeżo mrożone osocze (2 jednostki w przeliczeniu na pacjenta), ze względu na sporadyczne zastosowanie oraz mniejszą skuteczność w leczeniu ataków obrzęku w przebiegu analizowanego schorzenia [17], [53]. Świeżo mrożone osocze, zawierające inhibitor C1 esterazy, stosowane było w przeszłości do opanowywania ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, jednak postępowanie to wiąże się z ryzykiem paradoksalnego zaostrzenia objawów obrzęku [19]. Wielu autorów sugeruje, że nie należy podawać świeżo mrożonego osocza w czasie napadu obrzęku, ponieważ znajduje się w nim wiele składników dopełniacza odpowiedzialnych za objawy chorobowe [27], [37]. Ponadto, użycie świeżo mrożonego osocza jest związane z dość dużym ryzykiem przekazania infekcji wirusowej i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęstsze to: pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i hemoliza [4].

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa), obok koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) i antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr®) jest rekomendowany do stosowania w pierwszej kolejności w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [53]. Wytyczne *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) oraz *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology* (SSACI) również zalecają zastosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu [54], [119].

Wstępnie, jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) wybrano:

- **koncentrat inhibitora C1 esterazy** (Berinert® P),
- **inhibitor C1 esterazy [ludzki]** (Cinryze®),
- **antagonistę receptora bradykininy typu 2 – ikatybant** (Firazyr®).

Poniżej zaprezentowano tabelaryczne zestawienie najważniejszych informacji, opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, leków wybranych wstępnie jako komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w analizowanym wskazaniu.

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanych preparatów zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania.

Tabela 20. Zestawienie danych dotyczących wskazań, przeciwwskazań, mechanizmu działania, sposobu podania, dawkowania i stosowania w praktyce potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla produktu leczniczego Ruconest® [57], [60], [61], [63].

Lek	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania	Przeciwwskazania	Sposób podania/ dawkowanie	Stosowanie w praktyce	Wytyczne CHAEN, ASCIA, SSACI / do stosowania leku doraźnie w ostrych obrzękach	Stosowanie w praktyce w Polsce [112]
Rekombinowany koncentrat inhibitora C1 esterazy (Ruconest®)	Uzupełnia brak/niedobór inhibitora C1 esterazy	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy	<ul style="list-style-type: none"> Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą 	Dożylnie (iniekcja), 50 jednostek/kg masy ciała dla dorosłych o masie ciała do 84 kg i 4 200 jednostek dla dorosłych o masie ciała 84 kg lub więcej	Leczenie dorażne ostrych napadów obrzęku	tak	nie
Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	Uzupełnia brak/niedobór inhibitora C1 esterazy	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i typu II	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Dożylnie (iniekcja), 20 jednostek/kg masy ciała	Leczenie dorażne napadów/profilaktyka krótkoterminowa i długoterminowa	tak	tak
Inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cinryze®)	Uzupełnia brak/niedobór inhibitora C1 esterazy	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (związany z niedoborem inhibitora C1 esterazy)	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Dożylnie (iniekcja), 1 000 jednostek substancji aktywnej	Leczenie dorażne napadów/profilaktyka krótkoterminowa i długoterminowa	nie	nie

Ikatybant (Firazyr®)	Antagonista receptora bradykininy typu 2	Leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (związanego z niedoborem inhibitora C1 esterazy)	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Podskórnice (iniekcja), 30 mg substancji aktywnej	Leczenie doraźne ostrych napadów obrzęku	tak	tak (głównie w ramach badań klinicznych)
---------------------------------	--	---	--	---	--	-----	--

Analiza Charakterystyk Produktów Leczniczych stosowanych w terapii napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zwraca uwagę na:

- ten sam zakres wskazań terapeutycznych dla wszystkich leków – doraźne leczenie ostrych napadów obrzęku,
- taki sam sposób podawania produktów Berinert® P, Ruconest® i Cinryze® – dożylna iniekcja,
- substancje aktywne Berinert® P, Ruconest® i Cinryze® charakteryzują się takimi samymi mechanizmami działania oraz przeciwwskazaniami dla wszystkich substancji, dodatkowo przeciwwskazaniem do stosowania leku Ruconest® jest uczulenie na produkty pochodzące od królików.

5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)

Za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, wybrano: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz antagonistę receptora bradykininy typu 2 (ikatybant, Firazyr®), ze względu na:

- istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, uwzględniającą stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz antagonistę receptora bradykininy typu 2 (ikatybant) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- rekomendacje wydane przez *Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)*, *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI)* i *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SSACI)* dotyczące stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz antagonisty receptora bradykininy typu 2 (ikatybant) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- ukierunkowane wskazania rejestracyjne na stosowanie analizowanych preparatów jako terapii w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań do stosowania wszystkich analizowanych leków,
- parenteralny sposób podawania analizowanych leków.

Jako komparatora (technologii opcjonalnej) dla konestatu alfa (Ruconest®) ostatecznie nie włączono ludzkiego inhibitora C1 esterazy (Cinryze®), ponieważ nie jest on obecnie stosowany w warunkach polskich (preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 czerwca 2011 roku [63]). Nie odnaleziono żadnych informacji, które pozwoliłyby przypuszczać, że produkt leczniczy Cinryze® jest stosowany w Polsce (np. informacji o cenie preparatu, informacji o przetargach ogłaszanych przez świadczeniobiorców na zakup leku). Dodatkowo badanie kwestionariuszowe przeprowadzone na potrzeby raportu HTA (badanie dotyczyło kosztów leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1 esterazy) potwierdziło brak stosowania produktu leczniczego Cinryze® w warunkach polskich [112].

Podsumowując, jako komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z produktem leczniczym Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zakwalifikowano następujące stosowane w Polsce leki:

- **inhibitor C1 esterazy (Berinert® P),**
- **ikatybant (Firazyr®).**

Jak wynika z powyższych danych przewiduje się, że produkt leczniczy Ruconest® może zastąpić w leczeniu analizowanego schorzenia leki starszej generacji. Dlatego wybrano inhibitor C1 esterazy i antagonistę receptora bradykininy typu 2 jako naturalne komparatory (technologie opcjonalne) dla analizowanej terapii w leczeniu ostrych obrzęków w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (konestat alfa) a wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi: inhibitor C1 esterazy, Berinert® P; ikatybant, Firazyr®) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów – technologii opcjonalnych. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

6. Efekty zdrowotne

Punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia i podlegającymi ocenie w odniesieniu do skuteczności będą:

- czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta,
- czas potrzebny do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku,
- odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów,
- zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych,
- ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (miejscowych i uogólnionych).

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

7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

7.1. Oceniana technologia medyczna (technologia wnioskowana - Ruconest®, konestat alfa) oraz analogiczne technologie medyczne (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Ruconest® (konestat alfa)

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® w terapii napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (stan na 10 grudnia 2012 roku) [65].

Analogiczne technologie medyczne (technologie opcjonalne)

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych stosowanych w terapii napadów obrzęku naczynioruchowego (stan na 10 grudnia 2012 roku) [65].

Dnia 5 lutego 2010 roku do AOTM wpłynęło zlecenie dotyczące leczenia ostrego dziedzicznego obrzęku naczyniowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Firazyry® (ikatybant). Minister Zdrowia zlecił (znak pisma zlecającego i sygnatura: MZ-PL-460-8365-199/GB/10; 443/10) przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania lub warunków jego realizacji. Z informacji podanych na stronie AOTM wynika, że prace nad zleceniem zostały zakończone z mocy art. 77 z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [123].

7.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych) w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla produktu leczniczego Ruconest® i wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych) podawanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych konestatu alfa (technologii wnioskowanej) oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego [77], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [120], [121], [122], [124], [125], [126], [127], [137] (stan na 10.12.2012).

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Data
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	konestat alfa Ruconest®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [85].	-
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)		
	ikatybant (Firazyr®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [122].	Marzec 2012
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii	Lipiec 2011, lipiec 2010

		dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [124], [125].	
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [86].	-
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)		
	ikatybant (Firazyr®)		
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [88].	-
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)		
	ikatybant (Firazyr®)		
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania konestatu alfa stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [121].	Marzec 2011
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania koncentratu inhibitora C1 esterazy stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [90].	Lipiec 2009
	ikatybant (Firazyr®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [84], [126].	Styczeń 2012, sierpień 2008
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [87].	-
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)		
	ikatybant (Firazyr®)		
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania konestatu alfa stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w związku z niedostarczeniem dokumentacji na temat leku przez podmiot odpowiedzialny [120].	Wrzesień 2011
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leku w	-

		analizowanym wskazaniu [89].	
	ikatybant (Firazyr®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [83].	Styczeń 2012
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [127].	Sierpień 2008
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania konestatu alfa stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w związku z niedostarczeniem dokumentacji na temat leku przez podmiot odpowiedzialny [77].	Marzec 2011
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leku w analizowanym wskazaniu [92].	-
	ikatybant (Firazyr®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [82].	Luty 2012
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania ikatybantu stosowanego w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [137].	Październik 2008
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	konestat alfa Ruconest®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [91].	-
	koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)		
	ikatybant (Firazyr®)		

Podsumowanie

W sprawie finansowania **konestatu alfa (Ruconest®)** w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

- pozytywną opinię wydała agencja HAS,
- negatywną opinię wydały agencje: SMC, AWMSG,
- nie wydała opinii (pozytywnej ani negatywnej) agencja PBAC.

W sprawie finansowania **koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)** w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

- pozytywną opinię wydała agencja HAS,
- nie wydały opinii (pozytywnej ani negatywnej) agencje: PBAC, SMC, AWMSG.

W sprawie finansowania **ikatybantu (Firazyr[®])** w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

- pozytywną opinię wydały agencje: PBAC, HAS, SMC, AWMSG.

Agencje: CADTH, NICE, IQWiG, SBU, nie wydały oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wszystkich analizowanych w niniejszym opracowaniu leków w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

8. Wybór optymalnej strategii refundacyjnej

W ramach badania kwestionariuszowego, prof. dr hab. n. med. Krystyna Obtulowicz, ekspert w dziedzinie alergologii, zaproponowała wprowadzenie programu lekowego, jako najodpowiedniejszej strategii refundacyjnej dla finansowania produktu leczniczego Ruconest[®] w jego wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [98] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([108] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [108] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Obecnie produkt leczniczy Ruconest[®] nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy również zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] (rozważając koszty ponoszone przez płatnika publicznego zarówno na refundację produktu, jak i na finansowanie świadczeń towarzyszących podaniu leku). Finansowanie w ramach programu lekowego, ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia z programu lekowego, gwarantowałoby stosowanie produktu leczniczego Ruconest[®] jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu (ograniczając tym samym prawdopodobieństwo stosowania poza rozważanym wskazaniem).

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy klasyfikowany jest jako choroba rzadka [69], [115], [116]. Idealnym narzędziem do finansowania leków ze środków publicznych w chorobach rzadkich są programy lekowe.

Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani [29] i tylko finansowanie produktu leczniczego Ruconest[®] w ramach programu lekowego może zapewnić szybki dostęp pacjentom do terapii i tym samym niwelować bezpośrednie zagrożenie życia i zdrowia pacjentów z tym schorzeniem.

Kolejną przesłanką przemawiającą za finansowaniem produktu leczniczego Ruconest® w programie lekowym jest forma podania produktu leczniczego Ruconest®. Produkt leczniczy Ruconest® przeznaczony jest do podawania dożylnego (wstrzyknięcie) [57]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ruconest® leczenie preparatem należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [57]. Produkt leczniczy Ruconest® powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia [57]. Co więcej, po podaniu produktu leczniczego Ruconest® stan pacjenta, ze względu na zagrożenie życia powodowane ostrym napadem obrzęku naczynioruchowego, powinien być monitorowany tak aby w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej podać dodatkową dawkę leku. Takie warunki podawania produktu leczniczego Ruconest® przez wykwalifikowany personel medyczny oraz monitorowanie stanu pacjenta po podaniu leków może zapewnić tylko finansowanie w programie lekowym.

W niniejszej analizie rozważano wprowadzenie programu lekowego dla pacjentów (z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) wymagających leczenia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. W związku z relatywnie wysokim kosztem produktu leczniczego Ruconest®, przy jednocześnie ograniczonym budżecie płatnika publicznego, właśnie powyższą populację wybrano jako docelową; takie ograniczenie zapewnia największe możliwości kontroli wydatków płatnika publicznego.

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono propozycję kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z rozważanego programu lekowego.

[Redacted text block]

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

9. Koszt leczenia, w warunkach polskich, ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1

W celu identyfikacji kosztów związanych z leczeniem ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 przeprowadzono badanie kosztów z wykorzystaniem badania kwestionariuszowego. Identyfikacja technologii medycznych składających się na obecną praktykę kliniczną została również oparta na przeglądzie literatury (szczegóły zamieszczono w rozdziale 5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne), str. 43).

W trakcie przeprowadzania badania kwestionariuszowego oraz przeglądu literatury zidentyfikowano następujące kategorie kosztów towarzyszących leczeniu chorych w rozważanym wskazaniu:

- koszty produktów leczniczych obecnie stosowanych w leczeniu chorych w rozważanym wskazaniu: Berinert® P oraz Firazyr®,
- koszt produktu leczniczego Ruconest® stanowiącego potencjalną praktykę kliniczną (obecnie produkt nie jest dostępny w Polsce),
- koszt świeżo mrożonego osocza stanowiącego alternatywę terapeutyczną w przypadku braku wyżej wymienionych produktów leczniczych,
- koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych rozliczanych jako świadczenia towarzyszące leczeniu pacjentów w rozważanym wskazaniu (w tym koszty badań diagnostycznych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1. Cena produktu leczniczego Ruconest® - brak finansowania w ramach programu lekowego

9.2. Cena produktu leczniczego Ruconest® - finansowanie w ramach programu lekowego



[Redacted header text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.6. Koszt świeżo mrożonego osocza

9.7. Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych rozliczanych, jako świadczenia towarzyszące leczeniu ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu opisu zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenia kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) we wskazaniu: ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową będą stanowili dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [57],
 - (I) ocenianą interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [57],
 - (C) komparatory (technologie opcjonalne) dla ocenianej technologii wnioskowanej to: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) i antagonistę receptora bradykininy typu 2 (ikatybant, Firazyr[®]),
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych, ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków oraz bezpieczeństwo ocenianego leczenia mierzone ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych.
- III. Ruconest[®] (konestat alfa) jest lekiem stosowanym w schorzeniu ultrazadkim.
- IV. Jedynie międzynarodowe **wytyczne *Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)* zalecają stosowanie produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa)**, obok koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) i antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr[®]), **w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego** [53]. Wynika to z faktu, że produkt leczniczy Ruconest[®] (konestat alfa) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopiero 28 października 2010 roku [57].

Do chwili obecnej (stan na 10 grudnia 2012 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Ruconest[®]

(konestat alfa), Berinert[®] P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) i Firazyri[®] (antagonista receptora bradykininy typu 2) w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [65].

- V. **Francuska agencja oceny technologii medycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała pozytywną rekomendację odnośnie stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] w analizowanym wskazaniu** [121]. Walijska agencja oceny technologii medycznych *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) oraz szkocka agencja oceny technologii medycznych *Scottish Medicines Consortium* (SMC) nie rekomendują stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] w leczeniu ostrych obrzęków naczynioruchowych w związku z niedostarczeniem wymaganej dokumentacji [77], [120].

W ramach przeglądu, przeprowadzonego w odniesieniu do następujących agencji oceny technologii medycznych: australijskiej *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), kanadyjskiej *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), brytyjskiej *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), niemieckiej *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) oraz szwedzkiej *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Ruconest[®] w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (stan na 10 grudnia 2012 roku).

- VI. Oceniono, że optymalną strategią refundacyjną jest finansowanie produktu leczniczego Ruconest[®] w ramach programu lekowego w leczeniu zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego (obrzęk gardła, krtani, rejonu twarzy/szyi, obrzęk narządów wewnętrznych) u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II z rozpoznaniem niedoborem C1 inhibitora esterazy. Za powyższym przemawiają następujące kwestie:

- rozważane wskazanie - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą rzadką,
- konieczność zapewnienia szybkiego dostępu pacjentom do terapii niwelującej bezpośrednie zagrożenie życia i zdrowia pacjentów związane z ostrym napadem obrzęku naczynioruchowego,
- dożylna forma podania produktu leczniczego Ruconest[®],
- konieczność podawania preparatu pod nadzorem wysokowykwalifikowanego i doświadczonego personelu medycznego,
- konieczność monitorowania stanu pacjenta po podaniu leku,
- relatywnie wysokie koszty refundacji stosowania produktu leczniczego Ruconest[®],
- ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Ruconest[®] jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego),

- ekspert w dziedzinie alergologii (prof. dr hab. n. med. Krystyna Obtulowicz) wskazała program lekowy jako właściwe narzędzie do finansowania produktu leczniczego Ruconest®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Bibliografia

- [1] Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXV, 145: 90-93.
- [2] Obtulowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie. *Alergologia Immunologia*. 2007, tom 4, nr 3-4: 70-73.
- [3] Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy – angioedema. *AAI*. 2006, 11(3): 115-121.
- [4] Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008, 145: 94-96.
- [5] Obtulowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Alergia, choroby alergiczne, astma*. tom 2. W: Fal A. (red). Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna. 2011, s.313-320.
- [6] Nowicka E., Najberg E., Madaliński K., Gregorek H. Alergia IgE-zależna u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym na podłożu niedoboru C1 inhibitora. *AAI*. 2006, 11(2): 98-102.
- [7] Nowicka E., Najberg K., Madaliński H. Gregorek. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *AAI*. 2005, 10(1): 27-31.
- [8] Obtulowicz K, Porębski G., Bilo B. et al. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *AAI*. 2008, 13(2): 91-99.
- [9] Binkley K.E., Davis A.E. 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher. Sci.* 2003, 29(3): 215-219.
- [10] Bork K., Wolff K., Hardt J. et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors and therapy. *JACI*. 2009, 124: 129-134.
- [11] Obtulowicz K., Porębski G., Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia*. 2009, 6: 115-117.
- [12] Cichon S., Martin L., Hennies H.C. et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 79(6): 1098-1104.
- [13] Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006, 119(3): 267-274.
- [14] Obtulowicz K., Obtulowicz P., Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski. *Postępy Dermatologii i alergologii*. 2005, 1: 23-28.
- [15] Visy B., Fust G., Bygum A., et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 2007, 12(3): 251-257.
- [16] Obtulowicz K. Rozpoznanie alergicznego i niealergicznego obrzęku naczynioruchowego. *Alergia Astma Immunologia*. 2008, 13 (2): 45-49.
- [17] Bowen T., Cicardi M., Farkas H., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010, 6(1): 24.
- [18] Craig T., Riedl M., Dykewicz M.S., et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009, 102(5): 366-372.
- [19] Katelaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny* tom 3, nr 1, 2006, 13-17.
- [20] Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch. Intern. Med.* 2001, 161: 2417–2429.
- [21] HAEi - International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies. State of Management of HAE in Europe - Facing up to Hereditary Angioedema, 2010.
- [22] Zingale L.C., Bork K., Farkas H., et al. The European register of hereditary Angioedema: experience and preliminary results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119(Suppl 1), s.276.
- [23] <http://www.hae.org.pl/> (stan na 4.12.2012).
- [24] Obtulowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia Immunologia*. 2006, 3: 76-77.
- [25] Nowicka E., Najberg E., Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy u dzieci (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia*. 2009, 15(2): 106-112.

- [26] Kozowicz M., Kordys-Darmolińska B., Kasznia-Kocot J. et al. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u 16-letniej dziewczynki. *Wiadomości Lekarskie*. 2006, LIX, 11–12: 869-972.
- [27] Gompels M.M., Lock R.J., Abinum M., et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005, 139: 379–394.
- [28] Cicardi M. Patogeneza i aspekty kliniczne obrzęku naczynioruchowego z powodu niedoboru inhibitora C1. *Alergologia Immunologia*. 2006, 3: 74.
- [29] Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003, 134(8): 1088-1094.
- [30] Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010, 104: 211–214.
- [31] Zuraw B.L. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359: 1027–1036.
- [32] Lumry W.R., Castaldo A.J., Vernon M.K., et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010, 31: 407–414.
- [33] Obtulowicz K. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru C1 inhibitora. *Problemy diagnostyczne i aktualne zasady leczenia*. *Alergol. Immunol.* 2010 T. 7 nr 3-4: 86-88.
- [34] Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K.E., et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 114 (3): 51–131.
- [35] Gompels M.M., Lock R.J., Morgan J.E., et al. A multicenter evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002, 55: 145-147.
- [36] Obtulowicz K., Kapusta M., Obtulowicz A., Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002, 59/6: 438–441.
- [37] Gompels M.M., Lock R.J., Unsworth D.J. i wsp. Misdiagnosis of hereditary angioedema type 1 and type 2. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148: 719–723.
- [38] Gower R.G., Busse P.J., Aygören-Pürsün E., et al. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal*. 2011 Volume 4(2): S9-S21.
- [39] Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. *Alergologia Immunologia*. 2010, 7: 3/4.
- [40] Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 124: 801-808.
- [41] Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*. 2005, 45: 1774-1784.
- [42] Bork K., Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am. J. Med.* 2009, 122(8): 780-783.
- [43] Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L., et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007, 98(4): 383-388.
- [44] Zuraw B., Cicardi M., Levy R.J., et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126(4): 821-827. e14.
- [45] Van Doorn M.B., Burggraaf J., van Dam T., et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116(4): 876-883.
- [46] Zilberberg M.D., Jacobsen T., Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc.* 2010, 31: 511-519.
- [47] Krause K., Metz M., Zuberbier T. et al. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010, 8(4): 272-274.
- [48] Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc)*. 2009, 45(12): 855-864.

- [49] Levy R.J, Lumry W.R, McNeil D.L., et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Immunol.* 2010, 104(6): 523-529.
- [50] Cicardi M., Levy R.J., McNeil D.L., et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363: 523-531.
- [51] Stolz L.E., Horn P.T. Ecallantide: a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc).* 2010, 46(8): 547-555.
- [52] Cicardi M., Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci.* 2003, 29: 221-227.
- [53] Bowen T., Brosz J., Brosz K., et al. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010, 6: 20.
- [54] Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy ASCIA: Katelaris C., Wong M., Baumgart K., et al. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema 2010.
- [55] Caballero T., Farkas H., Bouillet L. et al. International consensus and practical guidelines on the gynecological and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 308-320.
- [56] Zuraw B.L. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher. Sci.* 2003, 29: 239-245.
- [57] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest®.
- [58] Community register of medicinal products for human use, [http://ec.europa.eu/health/documents /community-register/html/h641.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h641.htm) (stan na 4.12.2012).
- [59] Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol®.
- [60] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyf®.
- [61] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert® P.
- [62] Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl®.
- [63] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze®.
- [64] Zarządzenie Ministra Zdrowia w sprawie powołania Zespołu ds. Chorób Rzadkich <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=1&ml=pl&mi=785&mx=0&mt=&my=192&ma=011118> (stan na 4.12.2012).
- [65] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (stan na 4.12.2012).
- [66] Bernstein J.A., Ritchie B., Levy R.L., et al. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc.* 2011, 32:36-42.
- [67] Bernstein J.A, Ritchie B., Levy R.J., et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010, 105(2): 149-154.
- [68] Kunschak M., Engl W., Maritsch F.S. et al.: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998, 38: 540-549.
- [69] Orphanet Report Series: Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. May 2011, nr 1.
- [70] HAE-Vereinigung der Schweiz <http://www.hae-vereinigung.ch/> (stan na 4.12.2012).
- [71] Allergie-Centrum-Charité - Hereditäre Angioödem <http://www.angiooedem.net/> (stan na 4.12.2012).
- [72] Roche O., Blanch A., Caballero T., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2005, 94: 498-503.
- [73] Primär immunbrist organisationen (2006). HAE, Hereditärt angioödem http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/9705/2006-126-1204_20061261205.pdf (stan na 4.12.2012).
- [74] Association des Malades Souffrant d'Angio-Oedèmes par déficit en C1 inhibiteur <http://amsao.free.fr> (stan na 4.12.2012).
- [75] www.haea.org/healthcare/symptoms (stan na 4.12.2012).
- [76] Charakterystyka Produktu Leczniczego Winstrol®.

- [77] *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Conestat alfa (Ruconest[®]) for the treatment of acute hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency - Statement of Advice, March 2011.
- [78] www.orpha.net (stan na 4.12.2012).
- [79] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-chorobyultradkie.pdf>, (stan na 4.12.2012).
- [80] EMA. Public summary of opinion on orphan designation recombinant human C1-inhibitor for the treatment of angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. 15 November 2010.
- [81] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. Farm. Pol. 2009, tom 65, nr 15, s.15-18.
- [82] *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Final Appraisal Report - Icatibant acetate (Firazyr[®]) – Recommendation of AWMSG, February 2012.
- [83] Scottish Medicines Consortium. Icatibant acetate, 30 mg, solution for injection in pre-filled syringes (Firazyr[®]), SMC No. 476/08, 10 February 2012.
- [84] *Haute Autorité de Santé (HAS)* Commission de la Transparence - Avis – Firazyr 30 mg, solution injectable en seringue pre-remplie – 4 janvier 2012.
- [85] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, www.health.gov.au, (stan na 4.12.2012).
- [86] CEDAC, *The Canadian Expert Drug Advisory Committee*. www.cadth.ca, (stan na 4.12.2012).
- [87] IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. www.iqwig.de, (stan na 4.12.2012).
- [88] NICE, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*. www.nice.org.uk (stan na 4.12.2012).
- [89] *Scottish Medicines Consortium*, www.scottishmedicines.org.uk, (stan na 4.12.2012).
- [90] *Haute Autorité de Santé*, Commission de la Transparence - Avis – Berinert 500 U, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion – 8 juillet 2009.
- [91] SBU, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*. www.sbu.se/en, (stan na 4.12.2012).
- [92] AWMSG, *All Wales Medicines Strategy Group*, www.wales.nhs.uk/ (stan na 4.12.2012).
- [93] Ministerstwo Zdrowia - Rzecznik Prasowy. Dzień Chorób Rzadkich. 28 lutego 2011. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=016927>, (stan na 4.12.2012).
- [94] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, (stan na 4.12.2012).
- [95] Hughes D.A., Tunnage B., Yeo S.T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM. 2005, 98(11): 829-836.
- [96] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [97] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [98] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696 z późn. zm.
- [99] Narodowy Bank Polski, Archiwalne kursy walut, Kursy średnie miesięczne 1993-2012, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [100] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [101] Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [102] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r.

- zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [103] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [104] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [105] Wyniki dla badania C1 1205-01 dostarczone przez Zamawiającego (date on file); RhC1INH (Ruconest®) vs placebo.
- [106] Badanie o akronimie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [107] Cicardi at al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema, *N Engl J Med* 2010; 363:532-541 August 5, 2010 (badania o akronimach: FAST-1 i FAST-2).
- [108] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20042102135> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [109] IMS Health Incorporated (or its affiliates), Polska na tle innych krajów EU. Analiza skutków wprowadzenia nowej ustawy na rynek farmaceutyczny. <http://ww2.senat.pl/k7/kom/kgn/305b/2.pdf> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [110] Wypowiedź rzeczniczki Małopolskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia, notatka prasowa <http://dziennikpolski24.pl/pl/aktualnosci/kraj/1058342-puchna-i-miesiacami-czekaja-na-leki.html> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.)
- [114] <http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych> (stan na 4.12.2012).
- [115] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [116] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce*. 2012; 03: 26-33.
- [117] EMA. CHMP assessment report. Ruconest. 24 June 2010.
- [118] Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 333-347.
- [119] Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 422-441.
- [120] *Scottish Medicines Consortium*. Statement of advice. Conestat alfa (Ruconest®) 2100 U powder for solution for injection, SMC No. 745/11, 9 September 2011.
- [121] *Haute Autorité de Santé*, Commission de la Transparence - Avis – Ruconest 2100 UI, poudre pour solution injectable – 9 mars 2011.

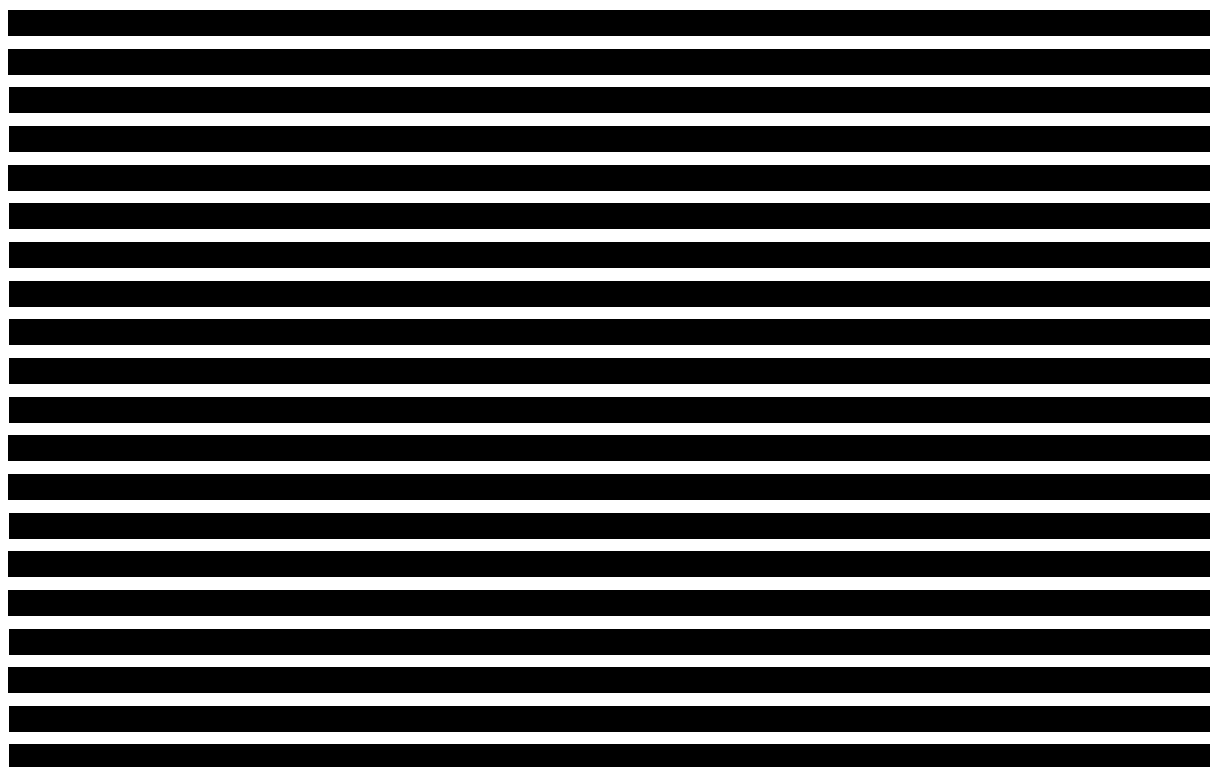
- [122] *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. March 2012 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Icatibant (Firazyr[®]).
- [123] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=206&searched=Firazyr&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, (stan na 4.12.2012).
- [124] *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. July 2010. Public summary document – Firazyr[®].
- [125] *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. July 2011. Public summary document – Firazyr[®].
- [126] *Haute Autorité de Santé*, Commission de la Transparence - Avis – Firazyr 10 mg/ml, solution injectable – 29 octobre 2008.
- [127] *Scottish Medicines Consortium*. Ikatibant 30 mg/3 ml solution for subcutaneous injection in pre-filled syringes (Firazyr[®]), No. 476/08, 8 August 2008.
- [128] Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Jacobsen T. et al. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390-394.
- [129] Wahn V., Aberer W., Eberl W. et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. *Eur. J. Pediatr.* 2012, 29 April.
- [130] Longhurst H.J., Farkas H., Craig T. et al. HAE international home Therapy consensus document. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6: 1-7.
- [131] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalbitor[®].
- [132] Informacja dla pacjenta dotycząca produktu leczniczego Cetor[®], <http://haenet.hu/doc/patient/Cetor%20Patient%20information.pdf>, (stan na 4.12.2012).
- [133] Naczelna Izba Lekarska, BAROMETR PHARMAEXPERTA. Średnia marża apteczna, dane za sierpień-listopad 2012 r., <http://www.nia.org.pl> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.).
- [134] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
- [135] Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [136] Narodowy Fundusz Zdrowia, Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [137] *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Final Appraisal Report - Icatibant acetate (Firazyr[®]) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency) – Recommendation of AWMSG, October 2008.
- [138] Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. www.mz.gov.pl, (stan na 4.12.2012).

12. Spis tabel i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Rodzaje obrzęku naczynioruchowego i główne przyczyny wystąpienia ataków [16].	10
Tabela 2. Przyczyny czterech wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [1], [4], [12].	11
Tabela 3. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II (opracowane na podstawie [5], [34]).	14
Tabela 4. Liczba zdiagnozowanych przypadków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w poszczególnych krajach europejskich (dane z lat 2004-2009 na podstawie [70], [71], [72], [73], [74], [75]).	16
Tabela 5. Leczenie stosowane w przypadku wystąpienia ostrego ataku obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [11], [39], [40]).	20
Tabela 6. Profilaktyka długoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [33], [39]).	24
Tabela 7. Profilaktyka krótkoterminowa stosowana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [5], [17], [33], [63]).	25
Tabela 8. Leczenie dzieci i nastolatków ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (opracowane na podstawie [129]).	26
Tabela 9. Wytyczne postępowania w subpopulacji kobiet ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1 esterazy (opracowane na podstawie [55]).	27
Tabela 10. Postępowanie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [17], [53]).	29
Tabela 11. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki krótkoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [17]).	30
Tabela 12. Wytyczne postępowania profilaktyki długoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [17]).	31
Tabela 13. Postępowanie doraźne w przypadku wystąpienia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [54]).	33
Tabela 14. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki krótkoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [54]).	33
Tabela 15. Wytyczne postępowania w ramach profilaktyki długoterminowej w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [54]).	34
Tabela 16. Wytyczne do zastosowania profilaktyki długoterminowej, krótkoterminowej oraz leczenia ostrego ataku w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [119].	36
Tabela 17. Leczenia ostrego ataku w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).	36
Tabela 18. Długo- i krótkoterminowa profilaktyka w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).	37
Tabela 19. Terapia stosowana w zdiagnozowanym dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (opracowane na podstawie [119]).	38
Tabela 20. Zestawienie danych dotyczących wskazań, przeciwwskazań, mechanizmu działania, sposobu podania, dawkowania i stosowania w praktyce potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla produktu leczniczego Ruconest® [57], [60], [61], [63].	46
Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych konstata alfa (technologii wnioskowanej) oraz jego komparatorów (technologii	

opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego [77], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [120], [121], [122], [124], [125], [126], [127], [137] (stan na 10.12.2012)..... 54



Spis schematów

Schemat 1. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – typ I, II i III (opracowane na podstawie [17]).	91
Schemat 2. Hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [1]).....	92

13. Aneks

13.1. Charakterystyka interwencji (technologii wnioskowanej) - produkt leczniczy Ruconest® [57], [58]

Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC – jeszcze nieprzydzielone.

Mechanizm działania:

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1INH, wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików (zawierających gen kodujący ludzki C1 INH). Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1 INH. C1 INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz układu kontaktu i układu dopełniacza, porównywalny z obserwowanymi dla inhibitora C1 pochodzącego z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym 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 obrzękiem naczynioruchowym.

Postać farmaceutyczna:

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek barwy białej do złamanej bieli.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Ruconest® jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Ruconest® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Zalecana dawka preparatu to jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 jednostek/kg masy ciała dla dorosłych o masie ciała do 84 kg i jedno wstrzyknięcie dożylnie 4 200 jednostek (dwie fiołki) dla dorosłych o masie ciała 84 kg lub więcej.

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest®. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 jednostek/kg masy ciała do 4 200 jednostek). Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Leczenie produktem leczniczym Ruconest® należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Produkt leczniczy Ruconest® powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia. Pacjentom, którzy wcześniej nie otrzymywali produktu leczniczego Ruconest®, należy wykonać test na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruconest®.

Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ruconest® u dzieci w wieku 0 do 12 lat.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat): Dane dotyczące stosowania leku 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®.

Specjalne grupy pacjentów:

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

Pacjenci z zaburzeniami 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.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Przeciwwskazania:

Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pharming Group N.V., Darwinweg 24, NL-2333 CR LEIDEN, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/10/641/001 [57].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.2010 [57], [58].

13.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów (technologii opcjonalnych)

13.2.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant) [60]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, inne leki stosowane w chorobach serca,

kod ATC: C01EB19.

Mechanizm działania:

Napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. Substancja czynna produktu leczniczego Firazyr®, ikatybant, jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Firazyr® jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Firazyr® jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha, pod kontrolą pracownika służby zdrowia. Produkt leczniczy Firazyr® może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

Zalecana dawka preparatu Firazyr® to jedno wstrzyknięcie podskórne (30 mg substancji aktywnej). 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.

Specjalne grupy 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.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Firazyr[®] u dzieci w wieku 0-18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/461/001, EU/1/08/461/002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/07/2008.

13.2.3. Koncentrat inhibitor C1 esterazy (Berinert[®] P) [61]

Grupa farmakoterapeutyczna: B02AB03

Mechanizm działania:

Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest składnikiem osocza ludzkiego i należy do grupy inhibitorów proteaz serynowych. Wpływa on hamująco na układy: dopełniacza, kontaktu, fibrynolizy oraz proces krzepnięcia. U chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym występują niedobory inhibitora C1 esterazy lub zaburzenia w jego funkcji. Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest otrzymywany w procesie technologicznym bezpośrednio z ludzkiego osocza i w sposób bezpośredni uzupełnia niedobór inhibitora C1 esterazy w organizmie.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Berinert[®] P jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i typu II o umiarkowanym lub poważnym nasileniu w obrębie twarzy lub brzucha.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Berinert[®] P w profilaktyce.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu leczniczego Berinert[®] P wynosi 20 jednostek/kg masy ciała (iniekcja dożylna). Lek jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat): Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem leczniczym Berinert[®] P w tej grupie chorych.

Dzieci (3-16 lat): Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem leczniczym Berinert[®] P w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych nie uczestniczyła wystarczająco liczna grupa chorych, aby określić czy odpowiadają oni na terapię inaczej od dorosłych pacjentów.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

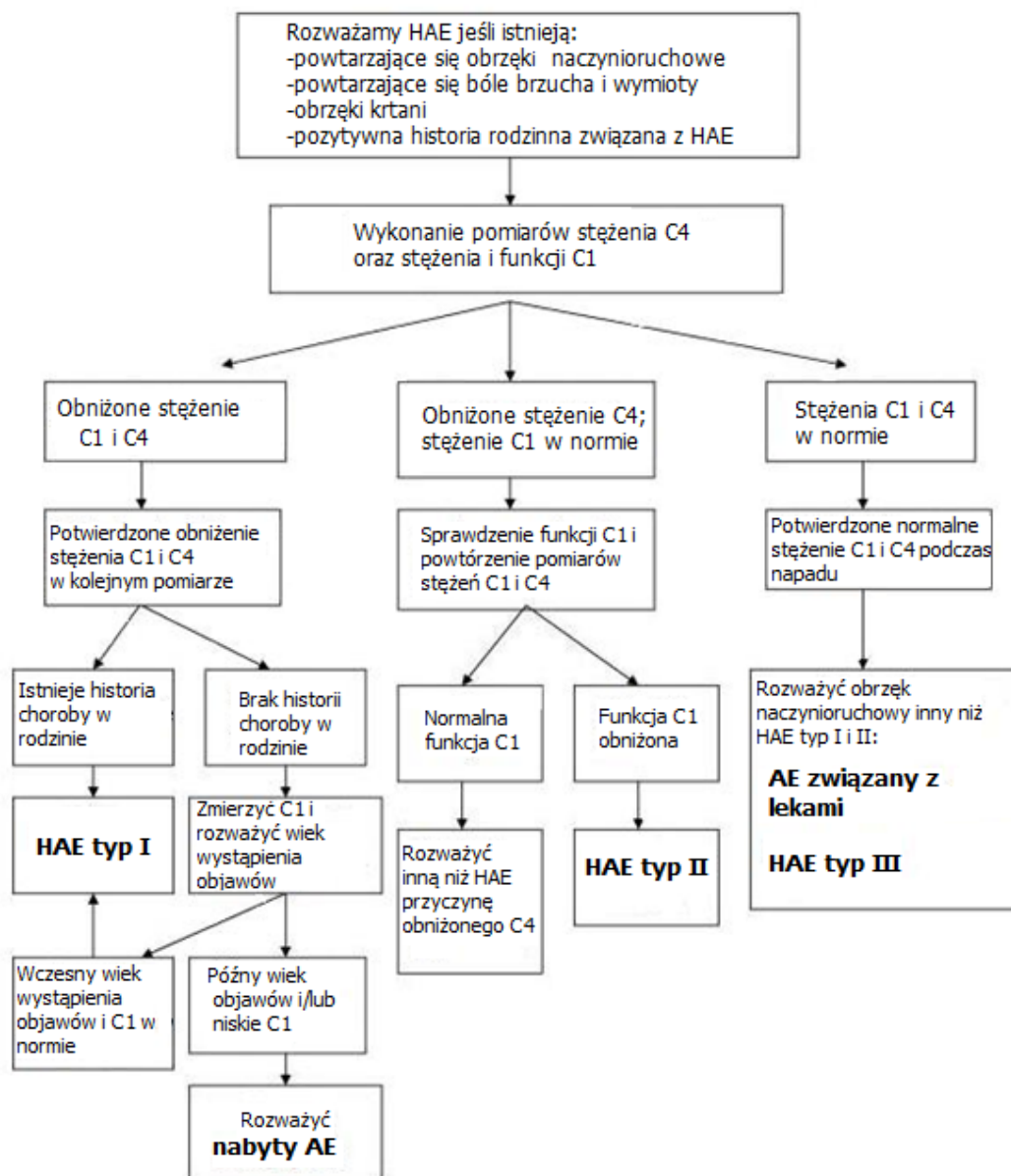
Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Berinert[®] P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/3/03/133.

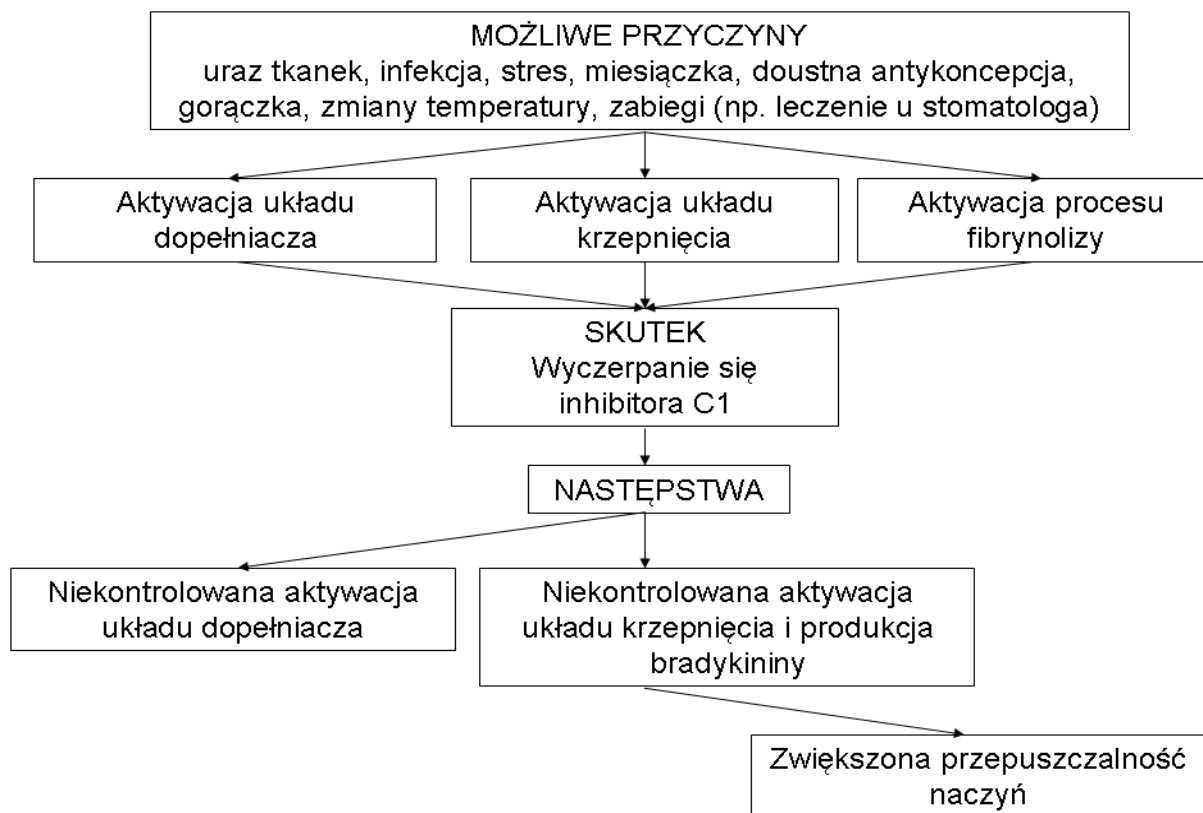
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/07/2008.

13.3. Dodatkowe tabele i schematy

Schemat 1. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – typ I, II i III (opracowane na podstawie [17]).



Schemat 2. Hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego (opracowane na podstawie [1]).



Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

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

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

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

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

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