



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa)
we wskazaniu: „leczenie ostrego dziedzicznego
obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1)
konestatem alfa (Ruconest)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4251-4/2012

Warszawa, 18.01.2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

C1 INH – inhibitor C1 esterazy

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

EBV - Wirus Epsteina-Barr

HAE - ang. Hereditary Angioedema dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

ITT – (ang. *Intention To Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

InHR - logarytm naturalny hazardu względnego

MEDLINE – (ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

mITT - (ang. *modified Intention To Treat*) zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PPA – (ang. *Per Protocol Analysis*) analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania

Peto OR – (ang. *Peto Odds Ratio*) iloraz szans obliczany metodą Peto

RB - (ang. *Relative Benefit*) korzyść względna

RCT – (ang. *Randomized Controlled Trial*) randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VAS - (ang. *Visual Analog Scale*) wizualna skala analogowa - skala służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WMD – (ang. *Weighted Mean Difference*) ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	43
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	65
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	65
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	74
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	74
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	75
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	75
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	75
9.1. Rekomendacje kliniczne	75
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	76
11. Opinie ekspertów.....	78
12. Kluczowe informacje i wnioski	79
13. Źródła.....	82
14. Załączniki	82
15. Spis tabel.....	83

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15.11.2012 r. MZ-PLA-16752-10/KK/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Ruconest (konestat alfa), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j., 1 fiolka, kod EAN 5909990796090

Wnioskowane wskazanie/ nazwa programu: „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pharming Group N.V.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pharming Group N.V.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Pharming Group N.V.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Jerini AG - Finazyf®

CSL Behring - Berinert® P

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4000.³

Etiologia i patogeneza

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

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

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

Oprócz wyżej wymienionych w obrębie grupy wrodzonych obrzęków naczynioruchowych opisywany jest jeszcze jeden wariant tej choroby - **obrzęk naczynioruchowy zależny od estrogenów**, dawniej określany jako typ III. Ten rodzaj obrzęku spotykany jest tylko u kobiet. Genetyczny defekt leżący u podłoża tej choroby jak i patomechanizm jej powstawania jest jeszcze nieznanymi. Obrzęk pojawia się u predysponowanych pacjentek w stanach podwyższonego poziomu estrogenów w osoczu takich jak: ciąża, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja. Objawy kliniczne są takie same jak w tradycyjnym wrodzonym obrzęku naczynioruchowym i pojawiają się zwykle 14-21 dni po zapłodnieniu lub 7-14 dni po rozpoczęciu doustnej antykoncepcji lub hormonoterapii. Badania laboratoryjne u tych chorych wskazują prawidłowe stężenie oraz prawidłową aktywność biologiczną C1-INH. Dlatego określanie tego wariantu klinicznego jako typ III jest mylące i kontrowersyjne.⁴

Klasyfikacja ICD-10 D84.1

Obraz kliniczny

W typach I i II pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, chociaż mogą przez wiele lat nie pojawić się wcale, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności C1 inhibitora. W typie III objawy pojawiają się w okresie pokwitania, co jest najprawdopodobniej związane ze zwiększającym się stężeniem estrogenów. Z wiekiem nasilenie objawów oraz ich częstość maleją i mogą one zupełnie ustąpić około 70-80 roku życia. Zarówno natężenie objawów, jak i ich częstość różnią się między poszczególnymi chorymi. U niektórych objawy występują dwa razy w tygodniu, u innych raz na kilka lat. Obrzęk pojawia się najczęściej nieoczekiwanie, chociaż zauważono, że może być wywołany m.in. przez: stres, urazy tkanek (zwłaszcza leczenie stomatologiczne – nawet 50% przypadków), ucisk tkanek, infekcję, miesiączkę, przyjmowanie doustnej antykoncepcji oraz narażenie na wysoką lub niską temperaturę. Podkreśla się także rolę czynników endogennych, które na skutek aktywacji dopełniacza mogą powodować pojawienie się objawów. Dotyczy to zwłaszcza ognisk zapalnych w organizmie (próchnica zębów, zapalenie migdałków i zatok, ropne zmiany skórne). Opisywana jest również rola niektórych patogenów w powstawaniu obrzęku. Wykazano,

³ Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne” Muszyńska A., Janocha E., Fal A., Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2008.

⁴ <http://www.hae.org.pl/index.php?action=klasyfikacja&lang=pol>

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

na przykład, że ataki ze strony przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych *Helicobacter pylori*, a objawy ogólne u osób zakażonych wirusami (EBV i parwowirus B19). Charakterystycznym objawem klinicznym choroby jest nawracający obrzęk, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Zajmuje tkankę podskórną i podśluzówkową, narasta powoli i stopniowo (przez 12-36 godzin). Może osiągać duże rozmiary i ustępuje samoistnie po około 2-5 dniach. Jest dobrze odgraniczony od sąsiednich tkanek, nie towarzyszy mu świąd ani pokrzywka. Jednakże w okresie narastania obrzęku może pojawić się rumień prodromalny, który można pomylić z pokrzywką. Różnicujący jednak jest fakt jego nieustępowania po leczeniu przeciwhistaminowym. Niekiedy chory odczuwa ból, który nie jest związany bezpośrednio z obrzękiem, ale z uciskiem na okoliczne tkanki. Najczęstsza lokalizacja obrzęku to kończyny, zarówno górne, jak i dolne, twarz, jama ustna (język, podniebienie miękkie) i genitalia. Obrzęki skórne występują prawie u wszystkich chorych. Do typowych lokalizacji powstawania obrzęku należą również błona podśluzowa przewodu pokarmowego oraz górne drogi oddechowe (głównie krtani). Rzadsze objawy HAE to bóle głowy, zajęcie pęcherza moczowego (anuria, zastój moczu w pęcherzu), nerek (kolka nerkowa) czy obrzęk mięśni.⁵

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie mniej lub bardziej intensywne. W ramach opieki przewlekłej szczególną uwagę należy zwracać na chorych, u których wystąpił choć raz epizod obrzęku w jamie ustnej i (lub) krtani. W momencie kolejnego wystąpienia objawów powinni być niezwłocznie hospitalizowani w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie istnieje możliwość intubacji oraz podłączenia do respiratora lub wykonania tracheotomii w przypadku ograniczenia drożności dróg oddechowych. Nawet powoli nasilający się obrzęk może w ciągu kilku minut doprowadzić do zamknięcia dróg oddechowych. W sytuacji wystąpienia objawów brzusznych leczenie jest przede wszystkim objawowe – stosuje się leki przeciwbólowe, uzupełnianie płynów, leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe. Przy nasilonych atakach należy uzupełnić niedobór C1 INH. W przypadku obrzęków obwodowych (zlokalizowanych głównie w skórze) leczenie przyczynowe zazwyczaj nie jest konieczne.⁶

Rokowanie

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanymi z nimi zaburzeniami oddychania szacowana jest na 15-33%. Ponadto, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp.⁷

⁵ „Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne” Muszyńska A., Janocha E., Fal A., Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2008.

⁶ “Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie” Muszyńska A., Fal A., Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2008.

⁷ 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.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Ruconest® (Konestat alfa), 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań EAN: 5909990796090
Substancja czynna	Konestat alfa
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania	Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1 INH, wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA 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.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28.10.2010 (UE)
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	28.10.2010 (UE)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE Lek w 2010 roku na prośbę sponsora został wycofany z rejestru leków sierocych z powodu niespełniania kryteriów desygnacji na lek sierocy (nie podano jakich).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności	Kwalifikacja do programu lekowego

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

refundacyjnej	
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nie dotyczy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak propozycji zawarcia instrumentu dzielenia ryzyka

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D 84.1) konestatem alfa (Ruconest).
Cel programu	Przerwanie/cofnięcie objawów ostrego zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie u osób dorosłych o masie ciała do 84 kg: Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.</p> <p>Dawkowanie u osób dorosłych o masie ciała powyżej 84 kg: Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie fiołki). Zazwyczaj wystarcza podanie jednej dawki konestatu alfa. 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.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN), Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 2010	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 inh bitora C1 esterazy 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.
Australia	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI), 2010	W przypadku ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego zaleca się stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybant. Autorzy wytycznych wskazują na wysokie koszty i ograniczoną dostępność koncentratu inhibitora C1 esterazy w Australii.
Hiszpania	Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology, 2011	Dotychczas brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność (skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję) koncentratu inhibitora C1 esterazy, ikatybant, ekalantydu, rekombinowanego inh bitora C1 esterazy. W terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wskazania są te same dla dorosłych i dla dzieci oraz dla młodzieży tzn. koncentrat inh bitora C1 esterazy i katybant oraz inne leki takie jak: ekalantyd, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy oraz rekombinowany inhibitor C1 esterazy.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Berinert P	Ruconest częściowo zastąpi Berinert P, wyeliminuje stosowanie wlewu immunoglobulin, świeżo mrożonego osocza, podawanie preparatów antyfibrynolitycznych (kwas epsilon-amino- kapronowy- EACA) i ateuowanych androgenów (danazol, stanozolol)	Atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne	Inhibitor C-1 jest najskuteczniejszym, szybko działającym i łatwym w stosowaniu lekiem	Lekiem rekomendowanym we wszystkich wytycznych jest inhibitor C-I esterazy

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

[REDACTED]	Zalecana winna być metoda leczenia dożylnym preparatem CI inh. Należy podać , w przypadku chwilowego jego niedoboru i niemożliwości szybkiego jego podania duże dawki kortykosteroidów. W przypadku braku tego preparatu (w jego oczekiwaniu) należy podać preparat androgenów . Można również podać preparaty antyfibrynolityczne , hamujące aktywność plazminy, które ograniczają zużycie CI inh. - np. kwas E- amino kapronowy, kwas traneksamowy. Dzieciom tym należy zalecić unikanie urazów fizycznych i stresów psychicznych	Na obecnym etapie wiedzy , jeżeli uwzględnimy błędy wykluczające zastosowanie tego preparatu, jest on najlepszym lekiem rekomendowanym w leczeniu tej wady .	Hormony kory nadnercza np. Prodnizol lub androgeny, ale to postępowanie winno być chwilowe do podanie C1 inh.	Najskuteczniejsze postępowanie lecznicze winno polegać na substytucji CI inh. Jest to czynnik powodujący normalizację zaburzonego układu dopełniacza. Niestety ten rodzaj wady ma tendencję do nawrotów, tak że pacjent musi być tego świadomy.	Rekomendowana technologia winna polegać na substytucji dożylnym preparatem CI inh, jeżeli nie ma przeciwwskazań.
[REDACTED]	Koncentrat inhibitora CI otrzymywany z osocza (Berinert P) - obecnie niedostępny (teoretyczne zagrożenie przenoszenia czynnik w zakaźnych) Świeże mrożone osocze - potencjalne ryzyko przeniesienia zakażeń i wstrząsu anafilaktycznego Icitantant (Firazyry) - inhibitor receptora B2 dla bradykininy - Skuteczny (w dwóch na trzy badania znanych recenzentowi) i dobrze tolerowany. Skraca okres ustąpienia napadu. W Polsce dostępny na „import docelowy”. Nie znam liczby chorych przyjmujących preparat. Leki, które ze względu na mniejszą skuteczność są stosowane, jako drugiego wyboru: Antyfibrynolityki: Kwas traneksamowy - jest antyfibrynolitykiem z wyboru w leczeniu HAE, oraz kwas aminokapronowy - ze względu na działania niepożądane, rzadziej stosowany. Androgeny - Stanazolol i danazol - mniejsza aktywność w leczeniu stanów ostrych Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe są zazwyczaj nieskuteczne	Preparat zawiera rekombinowany inhibitor CI w związku z tym potencjalnie zastępuje podawanie inhibitora CI otrzymywanego z ludzkiego osocza (berinert P) i podawanie mrożonego osocza.	Nie dysponuję odpowiednią analizą farmakoekonomiczną.	W w/w wskazaniu najskuteczniejszą terapią wydaje się być uzupełnianie niedoboru inhibitora CI jako działanie ingerujące w podstawowy patomechanizm choroby. Ważnym mediatorem w patogenezie choroby jest bradykinina. Starsze leki – inhibitory kalikreiny - ze względu na działania niepożądane zostały wycofane. Nowy lek - icantant (Firazyry), który jest inhibitorem receptora B2 dla bradykininy jest skuteczny w większości badań kontrolowanych placebo. W szeregu krajów w tym USA analizy farmakoekonomiczne zdecydowały o dostępności leków używanych w HAE .	Nie jest mi znany nowoczesny polski konsensus dotyczący leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W międzynarodowych standardach postępowania podano kilka możliwych terapii w zależności od dostępnej rejestracji, wśród których główne miejsce zajmują oceniany preparat. Ponieważ oceniana terapia jest nowa - ze względu na ograniczoną dostępność, jest wymieniana, jako jedna z opcji terapeutycznych z zaznaczeniem jej korzystnego efektu leczniczego przy zmniejszonym ryzyku działań niepożądanych, związanych z przeniesieniem czynników zakaźnych.
[REDACTED]	w Polsce, w krakowskim Ośrodku leczenia napadowego obrzęku na tle niedoboru CI inhibitora od ponad 30 lat stosowany w groźnych napadach i w prewencji zabiegowej jest osoczopochodny ludzki CI inhibitor - Berinert P, który w ostatnich tygodniach utracił zdolność refundacji. ponadto po kilkuletnich	Ruconest może zastąpić Berinert P i Firazyry z wyłączeniem, chorych uczulonych na naskórek królika i poniżej 18 rż. Zastąpienie tych leków, a zwłaszcza Berinertu P	W mojej ocenie koszt skutecznego leczenia ostrego napadu obrzęku u wskazanych chorych preparatami Ruconest, Berinert i Firazyry jest zbliżony i zależy od nasilenia i lokalizacji obrzęku oraz stopnia zagrożenia życia. dla opanowania	Wg danych z piśmiennictwa i opinii Krakowskiego Ośrodka HAE , opartej o wyniki prowadzonych od lat badań klinicznych skuteczność Berinert P, Ruconestu i Firazyru jest	W Polsce od ponad 30 lat początkowo w Krakowskim Ośrodku, od kilku lat w różnych rejonach kraju stosowany jest w ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego u chorych z HAE Berinert P (osoczowy CI

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

	pozytywnych badaniach klinicznych w krakowskim Ośrodku od 2 lat wszedł do leczenia ostrych napadów obrzęków w tym schorzeniu lcatybant (Firazyr) zalecany w pojedynczych przypadkach chorych zwłaszcza tych, którzy brali udział w badaniach klinicznych z tym lekiem. Ruconest (rhCl inh) od wielu lat (od 2004) pozostaje w badaniach klinicznych krakowskiego Ośrodka u chorych od 18 rz. Wg opinii krakowskiego Ośrodka i danych z piśmiennictwa skuteczność Berinertu P, Ruconestu i Firazyru jest porównywalna, a odsetek rejestrowanych chorych z HAE wymagających podania tych leków w ostrym napadzie waha się w granicach 25-30% rejestrowanych w krakowskiej bazie chorych (j.w).	Ruconestem wymaga odpowiedniego przygotowania lekarzy jak i chorych w przypadkach podawania leku poza Krakowskim Ośrodkiem posiadającym wieloletnie własne doświadczenie.	ostrego napadu obrzęku HAE u osoby dorosłej należy zwykle podać : 2 op Berinert P lub 2 op. Ruconest. w przypadku Firazyru zwykle skuteczna jest 1 op. Wg mojej orientacji w przeliczeniu na koszt leku są to ceny porównywalne: 1 op. Berinertu kosztuje 4 500 zł 1 op. Ruconestu 1 op. Firazyru	porównywalna przy zastosowaniu stosownej dawki preparatu w przeliczeniu na masę ciała chorego.	inhibitor). W ramach badań klinicznych od kilku lat w Krakowskim Ośrodku stosowany był i jest Firazyr oraz Ruconest. Od ubiegłego roku rozpoczęto stosowanie Firazyru u chorych w pojedynczych przypadkach poza Ośrodkiem w Krakowie.
--	---	---	--	--	---

Tabela 7 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych										
Cetirizynum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10szt.)	5909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	10,80	15,24	15,24	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji oraz wskazania pozarejestryjne: atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia.	30%	4,57
	Alermed, tabl. powł., 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10szt.)	5909991075224		7,24	10,46	10,16		30%	3,35
	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15szt.)	5909990569441		10,80	15,24	15,24		30%	4,57
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.a 100 ml	5909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	10,08	13,32	9,31		30%	6,80
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kropłomierzem	5909991103811	6,84	9,89	9,31	30%		5,17	

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kropłomierzem	5909991103835		12,14	17,23	17,23		30%	8,50
	Amertil, roztwór doustny, 1 mg/ml	200 ml (but.)	5909990215393		16,20	21,53	18,62		30%	8,50
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	9,66	9,66		30%	2,90
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990410736		10,80	15,24	15,24		30%	4,57
	CetAlergin, syrop, 1 mg/ml	75 ml	5909990857012	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	7,99	10,57	6,98		30%	5,68
	CetAlergin, syrop, 1 mg/ml	150 ml	5909990857029		14,90	19,43	13,97		30%	9,65
	CetAlergin, krople, 10 mg/ml	10 ml	5909990857111		8,21	11,34	9,31		30%	4,82
	CetAlergin, tabl. powł., 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990872626	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,78	11,04	10,16		30%	3,93
	Cetigran, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990044559		9,72	13,94	13,94		30%	4,18
	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909990869725		7,37	10,60	10,16		30%	3,49
	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990184620		7,78	11,04	10,16		30%	3,93
	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990184637		16,20	20,96	15,24		30%	10,29
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	10 ml	5909990184712		7,50	10,59	9,31		30%	4,07
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	5909990184736		207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	13,46	18,62	18,62		30%
Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	5909990781515	9,16	11,81		6,98		30%	6,92	
Loratadinum	Aleric, tabl. , 10 mg	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990880836	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,82	22,68	15,24	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji oraz wskazania pozarejestryjne: atopowe zapalenie skóry; alergię pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk Naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia.	30%	12,01
	Claritine, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990121526		25,92	31,26	15,24		30%	20,59
	Claritine, syrop, 1 mg/ml	120 ml	5909990355419	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,96	16,81	11,17		30%	8,99
	Flonidan, tabl. , 10 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990223343	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe	26,87	34,41	30,48		30%	13,07

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Flonidan, tabl. , 10 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990223350	postacie farmaceutyczne	40,31	50,38	45,72		30%	18,38
Flonidan, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990739233		16,20	20,96	15,24		30%	10,29
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	5909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,72	13,37	11,17		30%	5,55
Loratadyna Galena, tabl. 10 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	26,42	33,95	30,48		30%	12,61
Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990670260		40,31	50,38	45,72		30%	18,38
Loratadyna Galena, tabl. 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10szt.)	5909990795420		17,39	22,21	15,24		30%	11,54
Loratan, syrop, 5 mg/5ml	125 ml (but.)	5909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	12,65	11,64		30%	4,50
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 kaps. (2 blist. po 15 szt.)	5909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,02	21,83	15,24		30%	11,16

Ponadto, w danym wskazaniu preparat świeżo mrożonego osocza jest finansowany w ramach świadczeń gwarantowanych, a w ramach importu docelowego, po uzyskaniu zgody Ministra Zdrowia, sprowadza się lek Berinert®.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla konestatu alfa w populacji chorych z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w analizie wnioskodawcy wskazano koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P)	<ul style="list-style-type: none"> Istniejąca praktyka kliniczną w Polsce, uwzględniająca stosowanie obydwu leków rekommendacje wydane przez Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN), Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI) i Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SSACI) 	Wybór zasadny.
ikatybant (Firazyr®)	<ul style="list-style-type: none"> ukierunkowane wskazania rejestracyjne na stosowanie analizowanych preparatów jako terapii w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, duża zbieżność odnośnie przeciwwskazań do stosowania wszystkich analizowanych leków, parenteralny sposób podawania analizowanych leków. 	Lek stosowany głównie w ramach badań klinicznych, wybór zasadny

W analizie wnioskodawcy jako komparatory nie został uwzględniony ludzki inhibitor 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, jedna nie jest jeszcze stosowany w Polsce).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca przeprowadził przeszukanie baz medycznych, w wyniku którego odnalezionych zostało 15 badań wtórnych dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych,
- 2 raporty HTA,
- 2 analizy zbiorcze.

Włączono również 5 analiz zbiorczych, dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, dotyczyły one 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie o akronimach: FAST-1 i FAST-3 oraz badania o akronimie FAST-2,

które wykluczono z analizy, ponieważ uwzględniono w nim inny komparator (technologię opcjonalną - kwas traneksamowy).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo konestatu alfa.

Przeprowadzone wyszukiwanie nie wykazało różnic w znalezionych przeglądach systematycznych.

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną konestatu alfa w populacji chorych z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Caballero et al. 2012	Cel: stworzenie wytycznych w zakresie terapii kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Przeszukane bazy: MEDLINE	Populacja: pacjentki ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy Interwencja/ Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki. Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT, badania bez grupy kontrolnej, badania z retrospektywną grupą kontrolą. Inne: doniesienia anglojęzyczne	Włączone badania : 9 badań Wyniki i Wnioski autorów przeglądu. W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące postępowania u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Wytyczne dotyczące: antykoncepcji: stosowanie estrogenów jest przeciwwskazane, zalecane są metody mechaniczne, wkładki domaciczne i progestyny; ciąży: stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, zalecany jest koncentrat inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków obrzęku oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej; w długoterminowej profilaktyce zalecany jest również kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze; brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży: konestatu alfa, ikatybantu, ekalantytu; porodu: nie zaleca się profilaktycznego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy przed porodem, jednak powinien on być dostępny na wypadek powikłań; profilaktyczne podanie jest wskazane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego; raka piersi, raka endometrium, terapii bezpłodności, aborcji, terapii menopauzy, menstruacji: należy zastosować odpowiednie do stanu pacjentki leczenie, aby nie wywołać nim ataków obrzęku.
Caballero et al. 2011	Cel: stworzenie wytycznych w zakresie terapii kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Przeszukane bazy: MEDLINE	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy Interwencja / Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki. Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT, badania bez grupy kontrolnej, badania z retrospektywną grupą kontrolą.	Włączone badania : 16 badań Wyniki i Wnioski autorów przeglądu. W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Wytyczne dotyczyły: ostrych ataków obrzęku: zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała lub ikatybant w dawce 30 mg, można również stosować ekalantyd, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy, efektywność kliniczna konestatu alfa jest obecnie na etapie badań; długoterminowej profilaktyki: zalecane jest stosowanie androgenów (danazol, stanzolol, oxandrolon), antyfibrynolityków (kwas traneksamowy, kwas epsylon-aminokapronowy) lub koncentrat inhibitora C1 esterazy; krótkoterminowej profilaktyki: zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanzolol) lub antyfibrynolityki (kwas traneksamowy). W wytycznych uwzględniono również postępowanie w specyficznych sytuacjach, takich jak: antykoncepcja, ciąża, podróże, transfuzje, transplantacje i postępowanie w przypadku ich wystąpienia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
Sardana et al. 2011	Cel: aktualizacja danych w zakresie terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Przeszukane bazy: Ovid i MEDLINE oraz strony internetowe Google	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy Interwencja/Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.	Włączone badania: 9. Wyniki i wnioski autorów przeglądu. Włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do starszych opcji terapeutycznych, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, nawadnianie. Nowe opcje terapeutyczne jak koncentrat inhibitora C1 esterazy są skuteczniejsze zarówno w leczeniu doraźnym ostrych ataków obrzęków, jak i w profilaktyce choroby oraz dobrze tolerowane przez pacjentów. Ekalantyd został już zarejestrowany, a ikatybant oczekuje na rejestrację. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor C1 esterazy, jest obecnie na etapie badań klinicznych III fazy.

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		<p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: RCT, badania bez grupy kontrolnej, badania z retrospektywną grupą kontrolną.</p>	
Shea et al. 2011	<p>Cel: analiza skuteczności pomiarów terapii stosowanych w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE oraz charakterystyki produktów leczniczych w celu odnalezienia badań klinicznych.</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.</p> <p>Interwencja/Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, katybant, konestat alfa, ekalantyd.</p> <p>Punkty końcowe: czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas utrzymywania się poprawy, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku.</p> <p>Metodyka: bd.</p>	<p>Włączone badania: bd</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy w przypadku ponad 70% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,9 godziny (mediana). W badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa w przypadku ponad 95% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,1 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ikatybantu poprawę stwierdzono w ciągu 0,8 godziny (mediana), utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin stwierdzono w przypadku 74% ataków, a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 8,5-10 godziny (mediana). W badaniach klinicznych z zastosowaniem ekalantyd w ciągu 4 godzin (mediana) stwierdzono poprawę w przypadku 73% ataków, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w przypadku 69% ataków, minimalne objawy obrzęku w przypadku 47% ataków. Pomimo braku bezpośrednich porównań poszczególnych produktów leczniczych, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwiła wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej.</p>
Relan et al. 2010	<p>Cel: określenie dawki konestatu alfa w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p>Przeszukane bazy: bd</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Interwencja/Komparatory: konestat alfa w dawkach 50 j./kg, 100 j./kg oraz w dawce niezależnej od masy ciała - 2 100 jednostek.</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: bd</p>	<p>Włączone badania: 7 badań</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu : Badania randomizowane wykazały statystycznie i klinicznie istotną różnicę w skuteczności dawek 50 j./kg i 100 j./kg masy ciała konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego. Niepowodzenie leczenia obserwowano u 10% pacjentów przyjmujących dawkę 50 j./kg, u 11% pacjentów leczonych dawką 100 j./kg i u 19% stosujących dawkę 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała (w przeliczeniu 18-40 j./kg). Nie wykazano większej liczby działań niepożądanych związanej z zastosowaniem większej dawki. Według Autorów zalecaną dawką w leczeniu ataków obrzęków jest dawka 50 j./kg masy ciała.</p>
Frank 2008	<p>Cel: przegląd badań klinicznych i ich wyników w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Interwencja/Komparatory: inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny vs placebo.</p>	<p>Włączone badania: 7 badań.</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>W badaniach klinicznych I i II fazy inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Uwzględnione w przeglądzie badania kliniczne dotyczyły terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, z niedoborem lub niską aktywnością inhibitora C1 esterazy. Leczenie rozpoczynano szybko 4-5 godzin po wystąpieniu pierwszych objawów ataku. W poszczególnych badaniach uwzględniano różne rodzaje obrzęków: obwodowe, twarzowe. W oparciu o dotychczasowe dane produkty pochodzące z osocza wydają się być skuteczne, ale ich stosowanie niesie ze sobą ryzyko zakażenia, chociaż nie stwierdzono takiego przypadku podczas 20 lat stosowania produktu. Podawanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy nie niesie takiego zagrożenia, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem reakcji</p>

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		<p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: badania RCT, badania bez grupy kontrolnej, badania retrospektywne z grupą kontrolną, opisy przypadków</p>	<p>nadwrażliwości i alergii na antygeny królików, cechuje go również krótki okres półtrwania. Podawanie katybantu lub ekalantytu też niesie ryzyko alergii, ponieważ są to obce białka. Ponadto, długotrwałe stosowanie katybantu może się wiązać z ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych.</p>
Zuraw et al. 2008	<p>Cel: przegląd badań klinicznych w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Przeszukane bazy: przeszukano literaturę oraz doniesienia konferencyjne .</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Interwencja/Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88).</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: bd</p>	<p>Włączone badania: bd</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na efektywność kliniczną inhibitorów C1 esterazy, inh bitora bradykininy i inh bitora kalikreiny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jednak, pewne różnice w mechanizmie działania oraz biodostępności poszczególnych leków mogą mieć wpływ na ich stosowanie przez pacjentów i ich lekarzy.</p>
Bernstein 2008	<p>Cel: przegląd danych dotyczących dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Interwencja/Komparatory: androgeny, antyfibrynolityki, inhibitory C1 esterazy, inhibitor kalikreiny, inhibitor bradykininy.</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie.</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne skupiają się na: nowych objawach obrzęku naczynioruchowego, nabytych postaciach choroby, genetycznym podłożu postaci dziedzicznych, wpływu inh bitora C1 esterazy na szlaki koagulacyjno-fibrynolityczne oraz leczenie w krótkim i długim okresie. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opierało się początkowo na stosowaniu androgenów lub antyfibrynolityków, które zostały w znacznej mierze zastąpione podawaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanym z osocza. Obecnie trwają badania nad nowymi lekami stosowanymi w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy (konestat alfa), inhibitorem kalikreiny (ekalantyd), inh bitorem bradykininy (ikatybant).</p>
Davis 2008	<p>Cel: przegląd mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym</p> <p>Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Interwencja/Komparatory: Ekalantyd, ikatybant, kaptopryl, C1-INH Ala443Val.</p> <p>Punkty końcowe: główne punkty</p>	<p>Włączone badania: 55 doniesień naukowych.</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Główną rolą inh bitora C1 esterazy jest regulowanie przepuszczalności naczyń krwionośnych i modulowanie procesu zapalnego. Badania in vitro wykazały, że przy niedoborze inhibitora C1 esterazy tylko układ kontaktu prowadzi do syntezy czynnika naczyniowego stymulującego przepuszczalność naczyń. Ponadto, u osób, u których inhibitor C1 esterazy funkcjonuje prawidłowo w odniesieniu do układu kontaktu, ale nieprawidłowo w stosunku do układu dopełniacza, nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego. Wykryto również, że w krwi osób z atakiem obrzęku występuje zwiększone stężenie kininogenu i bradykininy. Podsumowując, uważa się w oparciu o badania in vitro, na zwierzętach (myszach z niedoborem inh bitora C1 esterazy) oraz wyn kach</p>

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, populacja ≥ 20 dorosłych pacjentów, ≥ 6 tyg. interwencji Metodyka: bd	pacjentów, że ataki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zależą głównie od bradykininy syntetyzowanej przez zaktywowany układ kontaktu.
Bernstein 2008	Cel: przeгляд nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym Przeszukane bazy: bd	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy Interwencja/Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88). Punkty końcowe: bd Metodyka: badania bez grupy kontrolnej, badania retrospektywne z grupą kontrolną, opisy przypadków	Włączone badania: 10 badań. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych II i III fazy wskazują, że koncentrat inhibitora C1 esterazy, rekombinowany inhibitor C1 esterazy, ekalantyd i ikatybant są skuteczne i bezpieczne w terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo. Berinert® P jest już zarejestrowany w wielu krajach w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. W przypadku rekombinowanego inhibitora C1 esterazy wykazano jego skuteczność i bezpieczeństwo w ramach badań randomizowanych oraz fazy otwartej badań. Ikatybant w ramach 2 badań (w porównaniu z placebo i kwasem traneksamowym) również wykazał skuteczność i bezpieczeństwo w terapii ataków obrzęków.
Prematta et al. 2008	Cel: ocena efektywności klinicznej stosowania inhibitora C1 esterazy w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym . Przeszukane bazy: MEDLINE, OVID.	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Problem zdrowotny: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Interwencja/Komparatory: koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa. Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT, bez grupy kontrolnej, badania z retrospektywną grupą kontrolną.	Włączone badania: 12 badań. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: Badania wykazały, że zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest skuteczne, ponieważ poprawa stanu zdrowia pacjentów następuje w ciągu 30-60 minut. Zalecany on jest również w długoterminowej profilaktyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Działania niepożądane związane ze stosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy są porównywalne z placebo. Nie wykazano również, żeby w ciągu 20 lat stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy doszło do zakażenia wirusowego leczonych pacjentów.

3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania, strategia przeprowadzona została w sposób właściwy i zgodny z wymaganiami AOTM oraz była adekwatna do przedmiotu analizy. Przeszukanie baz medycznych przeprowadzono w dniach 08.-09.05.2012.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (wymienione poniżej).

Nie wykryto błędów w hasłach kwerend, słowa kluczowe zostały prawidłowo dobrane. Nie stwierdzono niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 3 niezależnie działające osoby. Nie odnaleziono odstępstw od przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W ramach analizy weryfikacyjnej raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny przeprowadzono własne wyszukiwanie, które potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane po dacie złożenia wniosku.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, raporty HTA).

Wnioskodawca korzystał z :

- The Cochrane Library,
- bazy MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- bazy EMBASE,
- bazy Agency for Healthcare Research and Quality,
- bazy Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- bazy Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- bazy Centre for Reviews and Dissemination,
- bazy International Network of Agencies for Health Technology Assessment,
- bazy National Institute for Health Excellence,
- bazy National Institute for Health Research HTA,
- bazy Swedish Council on Technology Assessment in Health Care,
- bazy Trip Database,
- bazy European Medicines Agency,

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- bazy Food and Drug Administration,
- bazy Health Canada,
- bazy Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- bazy The Uppsala Monitoring Centre,
- bazy Thomson Reuters Micromedex,
- bazy Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
- bazy U.S. National of Health.

Wnioskodawca sprawdził również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz firmą Pharming Group N.V.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inh bitora esterazy C1	brak	-
Interwencja	podawanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w analizowanym wskazaniu		-
Komparatory	podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) lub katybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu,		-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •efekty terapeutyczne (czas potrzebny do ustąpienia objawów obrzęku, •czas do wystąpienia objawów poprawy stanu klinicznego, •zmiana nasilenia objawów po określonych interwałach czasowych od momentu podania leków, •odpowiedź na leczenie, •niepowodzenie leczenia, •konieczność zastosowania terapii ratunkowej), •profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych), 		-
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych schematów leczenia.		-

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 6 badań pierwotnych:

- 2 badania porównujące konestat alfa z placebo (C1 1205-01 i C1 1304-01),
- 2 badania porównujące ikatybant z placebo (FAST-1 i FAST-3),
- 2 badania porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo (I.M.P.A.C.T.1 i Kunschak et al. 1998; Waytes et al. 1996).

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Konestat alfa vs placebo				
<p>Badanie o akronimie C1 1205-01 IIA</p> <p>Sponsor: Pharming Technologies BV</p>	<p>- RCT, - II faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wielośrodkowe, - międzynarodowe, - superiority - ocena w skali Jadad: 3</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> konestat alfa 50 j.kg m.c. konestat alfa 100 j.kg m.c.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> populacja ITT: N=39 Grupa badana: konestat alfa 50 j.kg m.c. N=13, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=13 Grupa kontrolna: placebo N=13; populacja PPA: N=30 Grupa badana: konestat alfa 50 j.kg m.c. N=8, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=11 Grupa kontrolna: placebo N=11. populacja mITT: N=38 Grupa badana: konestat alfa 50 j.kg m.c. N=12, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=13 Grupa kontrolna: placebo N=13.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 12 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, - poziom inh bitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - włączono kobiety niebędące w ciąży i nieplanujące ciąży, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, - objawy wskazujące na atak obrzęku, - początek widocznych objawów ataku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania, - wystąpienie obrzęku przynajmniej w 1 miejscu, ocenionego na podstawie skali VAS ≥50 mm. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - masa ciała powyżej 120 kg, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta, - stosowanie niedozwolonych w badaniu leków (leczenie ataku obrzęku za pomocą narkotyków lub innych leków, stosowanie antykoagulantów, koncentratu inhibitora C1 esterazy lub innych leków otrzymanych z osocza w ciągu ostatnich 7 dni lub leków eksperymentalnych), - ustępowanie objawów ataku obrzęku przed podaniem leku (≥20 mm w oparciu o skalę VAS), - objawy nie były wywołane chorobą 	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - profil bezpieczeństwa

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

<p>Badanie o akronimie C1 1304-01 IIA Sponsor: Pharming Technologies BV</p>	<p>- RCT, - III faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wielośrodkowe, - międzynarodowe, - superiority - ocena w skali JADAD: 3</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> konestat alfa 50 j.kg m.c. konestat alfa 100 j.kg m.c.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> populacja ITT: N=34 Grupa badana: konestat alfa 100 j.kg m.c. N=17, Grupa kontrolna: placebo N=17; populacja PPA: N=26 Grupa badana: konestat alfa 100 j.kg m.c. N=11, Grupa kontrolna: placebo N=15; populacja mITT: N=32 Grupa badana: konestat alfa 100 j.kg m.c. N=16, Grupa kontrolna: placebo N=16.</p>	<p>(dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 16 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, - objawy ataku obrzęku naczynioruchowego, wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania (randomizacją), - wystąpienie obrzęku ≥50 mm przynajmniej w 1 miejscu w oparciu o ocenę na podstawie skali VAS, - brak wyraźnej poprawy, definiowanej jako zmniejszenie objawów obrzęku ≥20 mm na podstawie skali VAS, w okresie 1 godziny.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentrat inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach lub w 2 badaniach w ostatnich 12 miesiącach, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badacza, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - profil bezpieczeństwa.</p>
Ikatybant vs placebo				
<p>Badanie o akronimie FAST-3 IIA Sponsor: Jerini AG</p>	<p>- RCT, - III faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wielośrodkowe, - międzynarodowe, - superiority - ocena w skali Jadad: 3</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> jednorazowa dawka 30 mg w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT: N=56 Grupa badana: ikatybant 30 mg N=27, Grupa kontrolna: placebo N=29.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszego i/lub kraniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - poważne choroby zakaźne, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inhibitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p>	<p>- czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - odsetek pacjentów, u których wystąpiła</p>

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

				konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - profil bezpieczeństwa.
Badanie o akronimie FAST-3 IIA Sponsor: Jerini AG/ Shire Human Genetic Therapies Inc.	<ul style="list-style-type: none"> - RCT, - III faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wieloośrodkowe, - międzynarodowe, - superiority - ocena w skali Jadad: 2 <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa (dane dotyczące działań niepożądanych podano po 16 dniach).</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> jednorazowa dawka 30 mg w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT: N=93 Grupa badana: ikatybant 30 mg N=46, Grupa kontrolna: placebo N=47.</p> <p>Populacja bezpieczeństwa: N=92 Grupa badana: ikatybant 30 mg N=46, Grupa kontrolna: placebo N=46.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inh bitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 godzin przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skóry), lub łagodny obrzęk krtańowy, - wiek ≥18 lat, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - wcześniejsze leczenie katybantem, - uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie inh bitorów konwertazy angiotensyny, - poważne choroby współistniejące, - ciąża lub laktacja. 	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - profil bezpieczeństwa.
Koncentrat inhibitora C1esterazy vs placebo				
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 IIA Sponsor: CSL Behring	<ul style="list-style-type: none"> - RCT, - II/III faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wieloośrodkowe, - międzynarodowe, - superiority, - ocena w skali Jadad: 4 <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące działań niepożądanych podano po 4 godzinach).</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> jednorazowa dawka 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Zrandomizowano N=125, populacja ITT: N=124 Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=43, Grupa kontrolna: placebo N=42. Populacja bezpieczeństwa: N=92 Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=46, Grupa kontrolna:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 6 lat, - zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II, - umiarkowany lub ostry atak obrzęku na twarzy lub w części brzusznej poddany leczeniu w ciągu 5 godzin od wystąpienia, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inh bitora C1 esterazy, - nabyty obrzęk naczynioruchowy, - wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esterazy, - zażywanie narkotyków, - zażywanie leków przeciwbólowych, - leczenie innym koncentratem inhibitora C1 esterazy lub innym preparatem stosowanym w leczeniu obrzęków w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2-4 godzin po zastosowaniu terapii, - odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową, - liczba epizodów wymiotów odnotowana w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, - czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku, - profil bezpieczeństwa.

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		placebo N=41.		
<p>Badanie Kunschak et al. 1998; Waytes et al. 1996</p> <p>IIA</p> <p>Sponsor: Grant FDA FD-R-000659 i grant NIH RR-02172 NIH</p>	<p>- RCT, - III faza, - podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, - wielośrodkowe, - superiority, - ocena w skali Jadad: 3.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 24 godziny dla bezpieczeństwa (12 miesięcy w przypadku zakażenia wirusowego).</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> jednorazowa dawka 25 j/kg m.c. w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> populacja ITT: N=36 Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=18, Grupa kontrolna: placebo N=18. populacja PPA: N=23 Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=11, Grupa kontrolna: placebo N=12.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (diagnoza oparta o wywiad rodzinny lub aktywność inh bitora C1 esterazy <30%), - co najmniej 5 ataków w przeciągu ostatnich 12 miesięcy, - dzieci >2 roku życia włączone do badania, gdy istniały przeciwwskazania do leczenia ich androgenami, - brak alergii na inhibitor C1 esterazy, - brak uzależnienia od narkotyków, - ciąża lub planowanie ciąży, - brak leczenia androgenami, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.</p>	<p>- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa.</p>

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja punktu końcowego
Konestat alfa vs placebo		
Odpowiedź na leczenie	C1 1205-01	Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową.
	C1 1304-01	
Niepowodzenie leczenia	C1 1205-01	Odsetek pacjentów, który nie odpowiedział na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii lub wystąpił nawrót ataku w ciągu pierwszych 4 godzin lub powstał obrzęk w nowej lokalizacji w ciągu pierwszych 4 godzin lub po zanotowaniu pierwszej poprawy lub pacjent przyjął leki mogące zaburzać działanie zastosowanej terapii przed wystąpieniem pierwszych objawów poprawy.
	C1 1304-01	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku	C1 1205-01	za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza.
	C1 1304-01	
Czas wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku	C1 1205-01	punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) była mniejsza: niż 20 mm we wszystkich lokalizacjach, w których zanotowano obrzęk na początku ataku, lub o co najmniej 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza.
	C1 1304-01	
Ikatybant vs placebo		
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta	FAST-1	Czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 20-30 mm zależnie od intensywności początkowych objawów (≥30%, np. redukcja o 30 mm w porównaniu do stanu początkowego 100 mm) przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy.
		Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta oceniono również w

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

		przypadku redukcji objawów ataku obrzęku o 50% w odniesieniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej w ramach analizy post hoc.
	FAST-3	Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 50% w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy.
Czas wystąpienia pierwszych objawów poprawy	FAST-1	Oszacowano czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta (nie podano definicji).
		Oszacowano czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza (nie podano definicji).
	FAST-3	Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy zdefiniowano jako czas do wystąpienia pierwszych objawów redukcji ataku obrzęku w kategoriach zmniejszenia obrzęku o: 31 mm w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego 100 mm, 21 mm w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego 30 mm, 68% w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego <30 mm. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta zdefiniowano jako czas, w którym pacjent odczuł poprawę. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza zdefiniowano jako czas, w którym badacz zauważył poprawę.
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku	FAST-1	Czas do zmniejszenia intensywności obrzęku do 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary.
	FAST-3	Czas do zmniejszenia intensywności obrzęku poniżej 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary.
Odpowiedź na leczenie	FAST-1	Liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową.
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	FAST-1	Odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w ciągu 12 godzin i 48 godzin od podania katybanu lub placebo zależnie od analizowanej grupy.
	FAST-3	Odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej oceniano w dwóch grupach: chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku, oraz pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu ikatybanu lub placebo, zależnie od analizowanej grupy.
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku	FAST-3	Czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta.
		Czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza.
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku.	FAST-1	Czas do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha), nie podano definicji.
	FAST-3	Czas do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha) zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej.
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia ataku obrzęku.	FAST-1	Nie podano definicji
Inhibitor C1 esteraazy vs placebo		
Odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2-4 godzin od	I.M.P.A.C.T.1	Odsetek pacjentów, u których w ciągu od 2 do 4 godzin po zastosowaniu terapii nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, oceniane jako pogorszenie przynajmniej jednego z objawów ataku obrzęku w porównaniu z oceną początkową.

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

zastosowania terapii.		
Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową.	I.M.P.A.C.T.1	Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową, stosowaną w przypadku nie zmniejszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów obrzęku po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo, zależnie od analizowanej grupy. Ocena nasilenia objawów dokonywana była przez pacjenta, w formie odpowiedzi na pytania badającego.
Liczba epizodów wymiotów	I.M.P.A.C.T.1	Średnia liczba epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii.
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy	I.M.P.A.C.T.1	Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta.
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku	I.M.P.A.C.T.1	Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (w tym również bólu) oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta.
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku mierzono od momentu zastosowania leczenia.
Odpowiedź na leczenie.	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	Liczba ataków obrzęku, których objawy zaczęły się zmniejszać w ciągu 30 minut oraz w ciągu 240 minut od momentu zastosowania leczenia.
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (we wszystkich lokalizacjach) od momentu zastosowania leczenia.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Wizualna skala analogowa, ang. Visual Analog Scale (VAS)	Skala służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta).	Podano szcztątkowe informacje na temat skali, którymi posługiwano się przy ocenie intensywności ataku obrzęku.
6-stopniowa skala intensywności obrzęku	Nie podano.	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad, ponieważ były to badania RCT.

Badania porównujące konestat alfa z placebo:

Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona na 3 punkty w skali Jadad (ze względu na zastosowanie ograniczonej metody randomizacji - randomizację blokową). Były to badania wielośrodkowe, a ich sponsorem był Pharming Technologies BV (producent preparatu Ruconest®, wnioskodawca).

Badania porównujące ikatybant z placebo:

Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona na 3 punkty (FAST-1) i 2 punkty (FAST-3) w skali Jadad. Były to badania wielośrodkowe, a ich sponsorem był Jerini AG (producent preparatu Finazyf®).

Badania porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo:

Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona na 4 punkty (I.M.P.A.C.T.1) i 3 punkty (Kunschak et al., Waytes et al.) w skali Jadad. Były to badania wielośrodkowe, a sponsorem badania I.M.P.A.C.T.1 był CSL Behring (producent preparatu Berinert® P). Włączone badania nie dotyczyły polskiej populacji.

Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał porównania konestatu alfa z placebo oraz porównania komparatorów (ikatybant i inhibitor C1 esterazy) z placebo. Porównanie bezpośrednie nie było możliwe, z powodu braku badań, w których porównywano te leki. Wnioskodawca nie dokonał też porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), ponieważ różnice między badaniami były zbyt duże i takie porównanie obciążone byłoby dużym ryzykiem błędu.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki analizy skuteczności

A) Konestat alfa vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Dawka	Grupa badana n/N (%) [95% CI]	Grupa kontrolna (placebo) n/N (%) [95% CI]	RB/RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Metaanaliza	
							RB [95% CI]	NNT [95% CI]
Konestat alfa vs. placebo								

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Odpowiedź na leczenie	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	12/12 (100%) [73,5%; 100%]	8/13 (62%) [13,9%; 68,4%]	1,63 [1,04; 2,72]	3 [2; 11]	-	-
		100j./kg.m.c.	13/13 (100%) [75,3%; 100%]		1,59 [1,06; 2,73]	3 [2; 10]	2,09 [1,38; 3,15]	2 [2; 4]
	C1 1304-01	15/16 (94%)	5/16 (31%)	3,00 [1,63; 6,67]	2 [2; 4]			
Niepowodzenie leczenia	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	0/12 (0%)	5/13 (38%)	Peto OR=0,10 [0,01; 0,68]	3 [2; 11]	-	-
		100j./kg.m.c.	0/13 (0%)		Peto OR=0,09 [0,01; 0,63]	3 [2; 10]	Peto OR=0,11 [0,03; 0,32]	3 [2; 5]
	C1 1304-01	3/16 (19%)	12/16 (75%)	0,25 [0,09; 0,63]	2 [2; 5]			
Punkt końcowy	Badanie	Dawka	Grupa badana		Grupa kontrolna (placebo)		LnHR [95% CI]	Metaanaliza
			N	Mediana	N	Mediana		LnHR [95% CI]
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty] (populacja mITT)	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	12	122,0 [72,0; 136,0]	13	258,0 [240,0; 495,0]	0,75 [- 0,03; 1,54]	-
		100j./kg.m.c.	13	68,0 [62,0; 132,0]			1,33 [0,56; 2,10]	1,76 [1,25; 2,28]
	C1 1304-01	16	61,5 [40,0; 75,0]	16	508,0 [70,0; 720,0]	2,11 [1,42; 2,80]		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty] (populacja PPA)	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	8	122,0 [70,0; 136,0]	11	258,0 [240,0; 495,0]	0,77 [- 0,15; 1,68]	-
		100j./kg.m.c.	11	68,0 [62,0; 143,0]			1,33 [0,50; 2,17]	1,76 [1,19; 2,33]
	C1 1304-01	11	63,0 [20,0; 123,0]	15	520,0 [480,0; 720,0]	2,12 [1,34; 2,90]		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty] (populacja mITT)	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	12	71,0 [42,0; 124,0]	13	82,0 [33,0 266,0]	0,15 [- 0,63; 0,93]	-
		100j./kg.m.c.	13	54,0 [30,0; 64,0]			0,42 [-0,35; 1,19]	1,36 [-0,47; 3,18]
	C1 1304-01	16	50,0 [30,0; 70,0]	16	487,5 [60,0; 780,0]	2,28 [1,58; 2,97]		
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty] (populacja mITT)	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	12	246,5 [243,0; 484,0]	13	1 101,0 [970,0; 1 494,0]	1,50 [0,73; 2,27]	-
		100j./kg.m.c.	13	245,0 [125,0; 270,0]			1,50 [0,73; 2,27]	1,28 [0,77; 1,79]
	C1 1304-01	16	480,0 [243,0; 723,0]	16	1 440,0 [720,0; 2 885,0]	1,10 [0,41; 1,79]		
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	8	246,5 [237,0; 484,0]	11	1 210,0 [970,0; 1 650,0]	1,61 [0,70; 2,52]	-
		100j./kg.m.c.	11	242,0 [124,0; 270,0]			1,61 [0,77; 2,45]	1,34 [0,77; 1,91]

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

[minuty] (populacja PPA)	C1 1304-01		11	480,0 [243,0; 728,0]	15	1 440,0 [720,0; 2 885,0]	1,11 [0,33; 1,89]	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty] (populacja mITT)	C1 1205-01	50j./kg.m.c.	12	250,5 [242,0; 265,0]	13	497,0 [245,0; 1 300,0]	0,69 [-0,09; 1,47]	-
		100j./kg.m.c.	13	268,0 [244,0; 1 430,0]			0,62 [-0,15; 1,39]	0,80 [0,29; 1,32]
	C1 1304-01		16	371,5 [150,0; 1 333,0]	16	960,0 [720,0; 5 685,0]	0,95 [0,26; 1,64]	

Ocena jakości życia

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu konestatu alfa na jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów.

B) Ikatybant vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana n/N (%) [95% CI]		Grupa kontrolna (placebo) n/N (%) [95% CI]		RB [95%CI]	NNT [95% CI]
		N	mediana	N	mediana		
Odpowiedź na leczenie	FAST-1	18/27 (67%) [46%; 84%]		13/28 (46%) [28%; 66%]		1,44 [0,90; 2,38]	-
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	FAST-1 – 12 godzin obserwacji	3/27 (11%)		13/29 (45%)		0,25 [0,08; 0,70]	3 [2; 10]
	FAST-1 – 48 godzin obserwacji	6/27 (22%)		15/29 (52%)		0,43 [0,19; 0,90]	4 [2; 26]
	FAST-3 – przed wystąpieniem poprawy	0/46 (0%)		17/47 (36%)		Peto OR=0,09 [0,03; 0,26]	3 [2; 5]
	FAST-3 – 5 dni obserwacji	4/46 (9%)		19/47 (40%)		0,22 [1,22; 2,03]	4 [3; 7]
Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana		Grupa kontrolna		LnHR [95% CI]	
		N	mediana	N	mediana		
Czas do redukcji objawów ataku obrzęku o 30% [minuty]	FAST-1	27	2,5 [1,1; 6,0]	29	4,6 [1,8; 10,2]	0,61 [0,08; 1,14]	
Czas do redukcji objawów ataku obrzęku o 50% [minuty]	FAST-1	27	2,5 [b.d.]	29	7,0 [b.d.]	1,03 [0,51; 1,55]	
	FAST-3	46	2,0 [1,5; 3,0]	47	18,5 [6,0; 25,0]	2,22 [1,82; 2,63]	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]	FAST-3	46	1,6 [1,3; 2,5]	47	16,5 [3,6; 23,8]	2,33 [1,93; 2,74]	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta [godziny]	FAST-1	27	0,8 [0,5; 2,0]	29	16,9 [3,2; b.d.]	3,05 [2,52; 3,58]	
	FAST-3	46	0,8 [0,5; 1,0]	47	3,5 [1,9; 5,0]	1,48 [1,07; 1,88]	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza [godziny]	FAST-1	27	1,0 [0,8; 2,0]	29	5,7 [2,0; 11,2]	1,74 [1,21; 2,27]	
	FAST-3	46	0,9 [0,6; 1,3]	47	3,4 [2,6; 4,3]	1,33 [0,92; 1,74]	
Czas do prawie całkowitego	FAST-1	27	8,5 [2,5; 31,5]	29	19,4 [10,2; 55,7]	0,83 [0,30; 1,36]	

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny]	FAST-3	46	7,0 [5,0; 42,5]	47	33,9 [26,7; 50,5]	1,58 [1,17; 1,98]
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm]	FAST-1 – 4 godz. okres obserwacji	-	44,8*	-	23,5*	-
	FAST-1 – 12 godz. okres obserwacji	-	54,2*	-	42,4*	-
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta [godziny]	FAST-3	46	2,0 [1,5; 2,0]	47	8,0 [4,0; 20,4]	1,39 [0,98; 1,79]
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza [godziny]	FAST-3	46	1,8 [1,0; 2,5]	47	12,0 [3,5; -]	1,90 [1,49; 2,30]
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy – obrzęk skóry [godziny]	FAST-1	27	3,1	29	10,2	-
	FAST-3	46	2,7	47	20,7	-
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy – ból brzucha [godziny]	FAST-1	27	2,0	29	3,0	-
	FAST-3	46	1,8	47	3,5	-
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy – ból skóry [godziny]	FAST-1	27	1,6	29	9,0	-
	FAST-3	46	2,0	47	6,5	-
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]	FAST-1 – ból umiarkowany	27	2,0	29	4,2	-
	FAST-1 – ból ciężki	27	2,7	29	5,0	-
	FAST-1 – ból bardzo ciężki	27	2,7	29	5,6	-

* średnia

Ocena jakości życia.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ikatybantu na jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów

C) Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Punkt końcowy	Badanie	Dawka	Grupa badana n/N (%) [95% CI]			Grupa kontrolna (placebo) n/N (%) [95% CI]			RB [95%CI]	NNT [95% CI]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia	I.M.P.A. C.T.1	10 j./kg	8/39 (20,5%)			13/42 (31%)			0,66 [0,31; 1,39]	-
		20 j./kg	2/43 (4,7%)						0,15 [0,04; 0,54]	4 [3; 10]
Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową	I.M.P.A. C.T.1	10 j./kg	13/39 (33,3%)			24/42 (57,1%)			0,58 [0,34; 0,96]	5 [3; 51]
		20 j./kg	8/43 (18,6%)						0,33 [0,16; 0,62]	3 [2; 6]
Odpowiedź na leczenie	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	25 j./kg (30 minut. okres obserwacji)	38/55 (69%)			1/49 (2%)			33,85 [6,40; 192,37]	2 [2; 2]
		25 j./kg (240 minut. okres obserwacji)	52/55 (95%)			6/49 (12%)			7,72 [3,89; 16,52]	2 [2; 2]
Punkt końcowy	Badanie	Dawka	Grupa badana			Grupa kontrolna			LnHR [95% CI]/ WDM [95% CI]/	
			N	mediana	średnia	N	mediana	średnia		
Średnia liczba epizodów wymiotów	I.M.P.A. C.T.1	10 j./kg	39	-	0,2 ± 0,77	42	-	0,8 ± 2,59	-0,6 [-1,45; 0,25]	
		20 j./kg	43	-	0,1 ± 0,41		-0,7 [-1,48; 0,08]			
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]	I.M.P.A. C.T.1	10 j./kg	39	1,17 [0,17; 24,00]	7,47 [±10,513]	42	1,50 [0,20; 24,00]	10,27 [±11,481]	-2,80 [-7,61; 2,01]	
		20 j./kg	43	0,50 [0,17; 24,00]	3,89 [±8,202]		-6,38 [-10,61; -2,15]			
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [godziny]	I.M.P.A. C.T.1	10 j./kg	39	20,00 [0,47; 1 486,17]	216,06 [±494,23 0]	42	7,79 [0,33; 1 486,17]	125,08 [±382,81 5]	90,98 [-100,77; 282,73]	
		20 j./kg	43	4,92 [0,47; 1 486,17]	81,84 [±314,34 7]		-43,24 [-192,00; 105,52]			
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	25 j./kg (populacja ITT)	18	6,17 [0,33; 15,35]	7,62 ± 7,08	18	15,35 [14,00; 22,83]	15,35 ± 8,31	7,73 [-12,77; -2,69]	
		25 j./kg (populacja PPA)	11	0,83 [0,17; 5,25]	2,70 ± 4,09	12	17,00 [2,42; 24,50]	15,35 ± 10,83	-12,65 [-19,47; -5,83]	
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny]	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	25 j./kg (populacja ITT)	18	b.d.	23,98 ± 14,81	18	b.d.	34,58 ± 13,56	10,60 [-19,88; -1,32]	
		25 j./kg (populacja PPA)	11	14,08 [3,00; 29,08]	17,23 ± 15,63	12	26,00 [25,00; 50,83]	34,58 ± 17,68	-17,35 [-31,04; -3,66]	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty]	Kunschak et al. 1998, Waytes et al. 1996	25 j./kg	-	-	55 ± 53,07	-	-	563 ± 238,80	-508,0 [-652,56; -363,44]	

Ocena jakości życia.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu koncentratu inhibitora C1 esteraazy na jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działanie niepożądane	Badanie	Dawka	Grupa badana (konestat alfa) n/N (%)	Grupa kontrolna (placebo) n/N (%)	RR [95% CI]	Peto OR [95% CI]	NNT [95% CI]	Metaanaliza		
								RR [95% CI]	Peto OR [95% CI]	NNT [95% CI]
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	4/12 (33%)	6/13 (46%)	0,72 [0,26; 1,86]	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	5/13 (38%)		0,83 [0,33; 2,03]	-	-	0,50 [0,24; 1,06]	-	-
	C1 1304-01	2/16 (13%)	8/16 (50%)	0,25 [0,07; 0,84]	-	3 [2; 20]	-	-	-	
Działanie niepożądane związane z zastosowaniem leczenia	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	0/12 (0%)	1/13 (8%)	-	0,15 [0,003; 7,39]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		1,00 [0,11; 9,01]	-	-	-	0,13 [0,01; 2,12]	-
	C1 1304-01	0/16 (0%)	2/16 (13%)	-	-	OR=0,13 [0,01; 2,12]	-	-	-	
Ostre działanie niepożądane	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	2/12 (17%)	3/13 (23%)	0,72 [0,16; 3,11]	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		0,33 [0,05; 2,03]	-	-	-	0,21 [0,04; 0,98]	6 [3; 249]
	C1 1304-01	0/16 (0%)	3/16 (19%)	-	0,12 [0,01; 1,22]	-	-	-	-	
Poważne działania niepożądane	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		-	7,39 [0,15; 372,38]	-	-	0,35 [0,05; 2,61]	-
	C1 1304-01	0/16 (0%)	3/16 (19%)	-	0,12 [0,01; 1,22]	-	-	-	-	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	-	-	-	-	-
	C1 1304-01	0/16 (0%)	0/16 (0%)	-	-	-	-	-	-	

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Działanie niepożądane, które doprowadziły do zgonu	C1 1205-01	50j/kg. m.c	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	-	-	-	-	-
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	0/16 (0%)	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	C1 1205-01	50j/kg. m.c	0/12 (0%)	1/13 (8%)	-	0,15 [0,003; 7,39]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	2/13 (15%)		2,00 [0,29; 14,35]	-	-	0,75 [0,18; 3,11]	-	-
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	1/16 (6%)	3/16 (19%)	0,33 [0,05; 2,08]	-	-	-	-	-
Zakażenia i zapasożycenia	C1 1205-01	50j/kg. m.c	2/12 (17%)	1/13 (8%)	2,17 [0,32; 15,48]	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		1,00 [0,11; 9,01]	-	-	-	1,98 [0,20; 19,67]	-
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	1/16 (6%)	0/16 (0%)	-	7,39 [0,15; 372,38]	-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i w miejscu padania	C1 1205-01	50j/kg. m.c	0/12 (0%)	2/13 (15%)	-	0,13 [0,01; 2,29]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	0,13 [0,01; 2,11]	-	-	0,28 [0,05; 1,71]	-
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	1/16 (6%)	2/16 (13%)	0,50 [0,07; 3,50]	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	C1 1205-01	50j/kg. m.c	1/12 (8%)	1/13 (8%)	1,08 [0,12; 9,72]	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	0,14 [0,01; 2,16]
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	C1 1205-01	50j/kg. m.c	0/12 (0%)	1/13 (8%)	-	0,15 [0,003; 7,39]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		1,00 [0,11; 9,01]	-	-	-	0,50 [0,05; 5,00]	-
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia układu moczowego	C1 1205-01	50j/kg. m.c	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		-	7,39 [0,15; 372,39]	-	-	-	1,00 [0,06; 15,99]
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	C1 1205-01	50j/kg. m.c	1/12 (8%)	0/13 (0%)	-	8,03 [0,16; 406,02]	-	-	-	-
		100j./kg.	1/13 (8%)		-	7,39 [0,15; 372,39]	-	-	1,00 [0,06; 15,99]	-

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

	C1 1304-01	m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia psychiatryczne	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	0/12 (0%)	1/13 (8%)	-	0,15 [0,003; 7,39]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	2/12 (17%)	1/13 (8%)	2,17 [0,32; 15,48]	-	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	0/13 (0%)		-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	C1 1205-01	50j/kg. m.c.	0/12 (0%)	1/13 (8%)	-	0,15 [0,003; 7,39]	-	-	-	-
		100j./kg. m.c.	1/13 (8%)		1,00 [0,11; 9,01]	-	0,75 [0,19; 3,03]	-	-	
	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	2/16 (13%)	3/16 (19%)	0,67 [0,15; 2,97]	-	-	-	-	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	2/16 (13%)	0/16 (0%)	-	7,90 [0,47; 132,20]	-	-	-	-
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – wystąpienie objawów lub ataków w nowej lokalizacji)	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Zaburzenia układu żółciowo-wątrobowego	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-
Interwencje chirurgiczne lub medyczne	C1 1304-01	100j./kg. m.c.	0/16 (0%)	1/16 (6%)	-	0,14 [0,003; 6,82]	-	-	-	-

Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny, w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego o 75% po 90 dniach obserwacji; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji;

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- ostrego działania niepożądanego o 79% po 90 dniach obserwacji, meta-analiza wyników badań C1 1205-01 oraz C1 1304-01; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie konestatu alfa 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ostre działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji.

W analizowanych badaniach tylko jedno poważne działanie niepożądane zostało odnotowane. Pacjent przyjmujący konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w 31 dniu obserwacji zachorował na zapalenie okrężnicy. Wykluczono jednak możliwość bezpośredniego związku tego działania niepożądanego z zastosowanym leczeniem.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa konestatu alfa, w anizie wnioskodawcy zostały przedstawione dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Health Canada,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- Thompson Micromedex®.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego zostały zestawione działania niepożądane oparte na 300 podaniach 83 zdrowym osobom lub pacjentom bezobjawowym oraz 217 podaniach 119 pacjentom podczas ataku obrzęku. Wymieniono wszystkie działania niepożądane, które obserwowano w okresie 7 dni od podania produktu leczniczego Ruconest® w sześciu badaniach dotyczących oceny leczenia. Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działanie niepożądane, które występowało często to ból głowy, natomiast, te które występowały niezbyt często to: zawroty głowy, zaburzenia czucia, podrażnienie gardła, biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej, pokrzywka i obrzęk.

Z informacji zaczerpniętych przez wnioskodawcę z literatury naukowej wynika, że nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i aktywatora plazminogenu tkankowego, ponieważ zachodzą pomiędzy nimi interakcje.

Z danych EPAR wynika, że najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Ruconest® to ból głowy. Preparatu Ruconest® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na konestat alfa lub którykolwiek składnik preparatu. Leku nie należy podawać pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym uczuleniem na antygeny królika.

Przeciwwskazania: znane lub podejrzanym uczuleniu na króliki, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych. W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego i produktami leczniczymi zawierającymi C1INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i aktywatora plazminogenu tkankowego.

Na stronach internetowych FDA, URPL, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex® wnioskodawca nie odnalazł informacji o zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Jedynym komparatorem, dla którego przeprowadzono porównanie z wnioskowaną technologią medyczną, było placebo. Nie odnaleziono badań, które porównywałyby konestat alfa z wcześniej wybranymi komparatorami – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora C1 esterazy, jednakże również porównano je z placebo. Niestety, wnioskodawca uznał za niemożliwe porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo), z powodu zbyt wielu różnic dzielących badania. Dlatego też wnioskowanie, który z wymienionych leków jest najskuteczniejszy i najbardziej efektywny jest niemożliwe. Należy zauważyć, że nawet różnice pomiędzy badaniami porównującymi ten sam lek z placebo były tak znaczne, że wnioskodawca nie zdecydował się na zmetaanalizowanie ich.

Ponadto, większość wyników badań porównujących konestat alfa z placebo dotyczy dawki 100 j/kg.m.c., podczas gdy dawka umieszczona w programie lekowym to 50 j./kg.m.c., w związku z tym należy wziąć pod uwagę ryzyko z tym się wiążące. W analizie bezpieczeństwa jedyną analizowaną dawką była 100 j./kg.m.c.

Należy też zauważyć, że z badań wykluczono pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów w leczeniu takich obrzęków (ze względów etycznych było to uzasadnione, jednakże jest to znacznym ograniczeniem analizy). Kolejnym ograniczeniem analizy jest posłużenie się przez badaczy surogatami obok twardych punktów końcowych. Mimo ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, należy mieć na uwadze wiążącą się z nimi niepewność. Ponadto, analizowane punkty końcowe oceniane były w oparciu o subiektywne skale (wizualna skala analogowa, skala intensywności obrzęku), co mimo zamaskowania badań, mogło mieć duży wpływ na wynik poszczególnych badań.

Podsumowując, analiza kliniczna wnioskodawcy natrafiła na wiele ograniczeń, które są spowodowane m.in. tym, że preparat Ruconest® jest nowym lekiem. Brak choćby pośredniego porównania z ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy znacznie utrudnia ocenę jego skuteczności.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych ani analiz kosztów, których wyniki można by porównać z niniejszym opracowaniem. Powodem wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych był brak oceny ekonomicznej w wyszukanych publikacjach.

Nie odnaleziono również publikacji dotyczących jakości życia, których wyniki można by wykorzystać. Powodem wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych był brak informacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w wyszukanych publikacjach.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów konsekwencjiWariant I – uwzględniający jedynie pierwsze podanie

Tabela 16. ██████████

Parametr	Ruconest [®] stosowany w ramach programu lekowego	Beriner [®] P finansowany w ramach procedury importu docelowego	Firazy [®] nierefundowany
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant II – uwzględniający skuteczność bez adiustacji względem efektu placebo

Tabela 17. ██████████

Parametr	Ruconest [®] stosowany w ramach programu lekowego	Beriner [®] P finansowany w ramach procedury importu docelowego	Firazy [®] nierefundowany
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Łączny koszt leczenia jednego napadu		Zmiana względna (w stosunku do analizy podstawowej)	
	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
██████████	████	████	██████	██████	████	████
██████████	██████████	██████████	██████	██████	████	████
██████████	█	█	██████	██████	████	████
██████████	██████	██████	██████	██████	████	████

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Łączny koszt leczenia jednego napadu		Zmiana względna (w stosunku do analizy podstawowej)	
	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
██████████	██████	██████	██████	██████	████	████
██████████	████	████	██████	██████	████	████
██████████	██████████	██████████	██████	██████	████	████
██████████	█	█	██████	██████	████	████
██████████	█	█	██████	██████	████	████
██████████	██████	██████	██████	██████	████	████

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

██████████	██	██	██████	██████	██	██
██████████	██	██	██████	██████	██	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██	██
██████████	█	█	██████	██████	██	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██	██

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Łączny koszt leczenia jednego napadu		Zmiana względna (w stosunku do analizy podstawowej)	
	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Parametr	Ruconest [®] stosowany w ramach programu lekowego	Beriner [®] P finansowany w ramach procedury importu docelowego	Firazy [®] nier refundowany	Zmiana inkrementalna: Ruconest [®] vs Beriner [®] P	Zmiana inkrementalna: Ruconest [®] vs Firazy [®]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████		

Parametr	Ruconest [®] stosowany w ramach programu lekowego	Beriner [®] P finansowany w ramach procedury importu docelowego	Firazy [®] nier refundowany	Zmiana inkrementalna: Ruconest [®] vs Beriner [®] P	Zmiana inkrementalna: Ruconest [®] vs Firazy [®]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████		

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Ograniczenia według wnioskodawcy

Podmiot Odpowiedzialny nie zamieścił w analizie wpływu na budżet ograniczeń.

Ograniczenia wg analityków AOTM

████████████████████ Istnieje prawdopodobieństwo, iż świadczeniodawcy będą niechętnie płacić za niewykorzystaną część fiołki biorąc pod uwagę koszt preparatu Ruconest. Może to nieść za sobą ryzyko rzadszego korzystania z tego produktu.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE DOTYCZY	

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████	██████████	██████████	██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████	██████████	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 37 Kalkulacja ceny produktu leczniczego Ruconest®, Berinert® P oraz Firazyry®

Produkt leczniczy	Cena	Koszt dla płatnika publicznego oraz pacjenta
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
-	-	-	-

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja	Finansowanie preparatu Ruconest® 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykowań	Wskazanie: Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) z powodu niedoboru inhibitora C1 esterazy. Powyższy produkt leczniczy stosowany jest jako leczenie objawowe; Ruconest to leczenie pierwszego rzutu. Komitet Przejrzystości zaleca włączenie do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych we wskazaniu na dopuszczenie do obrotu.
All Wales Medicines Strategy Group	Finansowanie preparatu Ruconest® 2100 j., w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób	Wobec braku złożenia przez posiadacza dopuszczenia do obrotu, konestat alfa (Ruconest ®) nie może być przyjęty do stosowania w NHS Walii w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z dziedzicznym

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

(AWMSG), Wielka Brytania	dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z powodu niedoboru inhibitora C1 esterazy.	obrzękiem naczynioruchowym z powodu niedoboru inhibitora C1 esterazy.
Scottish Medicines Consortium (SMC Scotland), Wielka Brytania	Finansowanie preparatu Ruconest® 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykowań	Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył przedłożenia SMC dotyczących tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie zalecamy jego stosowania w ciągu NHSScotland.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu dorosłych z ostrymi napadami obrzęku naczynioruchowego preparatem Ruconest® (konestat alfa).

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	-	-				-
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2011	+			-
	Wielka Brytania	AWSMG, 2011			+	-
	Wielka Brytania	SMC, 2011			+	-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Ruconestu w leczeniu ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	Powinna być finansowana ze środków publicznych, Ruconest jest białkiem uzyskanym metodą rekombinowaną, gwarantującą największą czystość i swoistość preparatu. Uzyskał pozytywną opinię Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) i Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). EMA website/ Find medicine/ Human medicines/ European Public Assessment Reports.	brak	Lekiem z wyboru, najbardziej skutecznym w opanowaniu obrzęku jest inhibitor C-1 podany parenteralnie. Ruconest podany w wolnej iniekcji dożylniej wykazuje skuteczne działanie przeciwobrzękowe.
[REDACTED]	Produkt należy finansować (konsultant swoją opinię wydał odnośnie dzieci). Ze względu na brak odpowiednika w przypadkach braku przeciwwskazań lek ten należy zastosować.	brak	W przypadku dziecka cierpiącego na udowodniony głęboki niedobór C1 inh przy braku przeciwwskazań jest to jedyne postępowanie lecznicze
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> - rzadko występująca choroba, potencjalnie zagrażająca życiu w przypadku wystąpienia obrzęku upośledzającego drożność dróg oddechowych - podanie preparatu będącego rekombinowanym analogiem ludzkiego inh bitora esterazy C1 powoduje ustąpienie napadu obrzęku naczynioruchowego w wyniku uzupełnienia czynnika, którego niedobór lub upośledzenie aktywności leży u podstaw wystąpienia napadu, czyli jest działaniem ratującym życie - leczenie stanowi nowoczesną postać terapii o wykazanej skuteczności 	znaczący koszt terapii	Popieram finansowanie ze środków publicznych leczenia ostrego dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego konestatem alfa.
[REDACTED]	Ruconest (konestat alfa) jest ludzkim inhibitorem C1 otrzymywanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików. Zgodnie z przyjętym konsensusem międzynarodowym jest lekiem skutecznym i wskazanym do stosowania w leczeniu ostrych, groźnych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z wrodzonym niedoborem C1 inhibitora podobnie jak Berinert P i Icatybant (Firazyr). W związku z tym jako lek ratujący życie w tym wskazaniu winien być finansowany ze środków publicznych.	brak	lek ten jest skuteczny, dobrze tolerowany u chorych z ostrym napadem obrzęku na tle niedoboru C1 inh bitora i w tym wskazaniu winien być uznany za lek ratujący życie i finansowany ze środków publicznych. Leczenie ostrych napadów obrzęku na tle niedoboru C1 inh bitora są nadal mało znane lub nieznanne w codziennej praktyce lekarskiej w kraju, a także mało znane przez chorych z napadami tej odmiany obrzęku co może być przyczyną różnych problemów wynikłych z ich stosowania w stanach nagłych .

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

12. Kluczowe informacje i wnioski**Przedmiot wniosku**

Ruconest® (konestat alfa) jest lekiem który nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTM. Produkt leczniczy Ruconest® w postaci 2100 j. miałyby znaleźć się w programie lekowym odnoszącym się do leczenia ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Problem zdrowotny

Wprowadzenie nowego programu lekowego w przypadku leczenia ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Celem programu ma przerwanie lub cofnięcie objawów ostrego zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Alternatywne technologie medyczne

Leki zawierające substancje czynne: loratadynę i cetyryzynę zostały zestawione jako leki refundowane w danym w skazaniu. Jako komparatory dla konestatu alfa w populacji dorosłych z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w analizie wnioskodawcy wskazano ikatybant oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy. Według opinii analityków wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna

W odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądach systematycznych nie uwzględniono konestatu alfa, ponieważ jest to nowy lek i badania na jego temat nie były jeszcze powszechnie dostępne.

Konestat alfa okazał się bardziej skuteczny od placebo w dawce 50 j./kg.m.c. i 100 j./kg.m.c. w następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, natomiast w dawce 100 j/kg.m.c. czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (populacja mITT), czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (populacja mITT).

Nie przeprowadzono analizy porównawczej (bezpośredniej ani pośredniej) konestatu alfa z ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stąd też wykazanie nie jest możliwe.

Bezpieczeństwo stosowania

Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy bezpieczeństwa wynika, że konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny, w porównaniu do placebo, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego o 75% po 90 dniach obserwacji,
- ostrego działania niepożądanego o 79% po 90 dniach obserwacji.

Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przedstawionej analizie wpływu na budżet ochrony zdrowia Podmiot Odpowiedzialny przedstawił wyniki analizy wpływu na budżet oraz analizę wrażliwości. Na podstawie danych można ocenić iż wprowadzenie Ruconestu w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [REDACTED]

[REDACTED] Istnieje prawdopodobieństwo iż świadczeniodawcy będą niechętnie płacić za niewykorzystaną część fiołki biorąc pod uwagę koszt preparatu Ruconest.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Brak rekomendacji klinicznych. Podczas prac analitycznych dotarto do 3 rekomendacji finansowych, jednej pozytywnej (HAS) oraz 2 negatywnych (AWSMG, SMC). Powodem braku dopuszczenia były kwestie formalne tj brak dopuszczenia do obrotu lub brak przedłożenia dokumentów dotyczących danego wskazania. HAS w rekomendacji uznał że jest to produkt stosowany w leczeniu objawowym , które w danym przypadku jest równoznaczne z leczeniem pierwszego rzutu

Uwagi dodatkowe

Brak

13. Źródła

Piśmiennictwo

BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w ramach programu lekowego w Polsce w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 ██████████;
AE	Ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w warunkach polskich w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 Analiza ekonomiczna ██████████
AK	Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: kатыbantu (Firazyr®), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert® P). Przegląd systematyczny badań ██████████
APD	Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ██████████
Craig T.	When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 May;102(5):366-72.
Muszyńska A., Fal A.	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie Pol. Merk. Lek., 2008, XXV, 145, 94
Muszyńska A., Fal A.	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne Pol. Merk. Lek., 2008, XXV, 145, 90

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM-██████████DN/2012, NFZ/██████████076/1472/W/34695/LSZ
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-██████████, AOTM-██████████2012, MZ-██████████
3.	Korespondencja z firmą MB&S Medical Business and Science: AOTM-██████████, pismo odnośnie przestania zaktualizowanego progu efektywności kosztowej ██████████ r., AOTM-██████████3, prośba o określenie tajemnicy przedsiębiorstwa z dnia ██████████ r.,
4.	Opinia ██████████
5.	Opinia ██████████
6.	Opinia ██████████
7.	Opinia ██████████

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w ramach programu lekowego w Polsce w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 ;

Zal. 2. Ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w warunkach polskich w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 Analiza ekonomiczna

Zal. 3. Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikатыbantu (Firazyr®), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert® P). Przegląd systematyczny badań

Zal. 4. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Zal. 5. Uwagi do wymagań minimalnych

Zal. 6. Opis programu lekowego

15. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych.....	12
Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	12
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego	13
Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego	15
Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	15
Tabela 7 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu	17
Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru	20
Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną konestatu alfa w populacji chorych z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.	22
Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
Tabela 14. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy	47
Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	51
Tabela 16. [REDACTED]	52
Tabela 17. [REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	56
[REDACTED]	56
[REDACTED]	57
[REDACTED]	57
[REDACTED]	59
[REDACTED]	60

