

Berinert[®]

(ludzki inhibitor C1-esterazy)

w leczeniu wrodzonego obrzuku naczynioruchowego

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2013

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wersja 1.0 –

[Redacted]

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
1 Analiza problemu decyzyjnego	6
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	7
1.2 Opis problemu zdrowotnego	8
1.2.1 Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ICD-10:T78.3, D84.1)	8
1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja	8
1.2.1.2 Epidemiologia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE)	9
1.2.1.3 Etiopatogeneza	9
1.2.1.4 Objawy	10
1.2.1.4.1 Lokalizacja oraz częstość ataków HAE	11
1.2.1.5 HAE w ciąży	15
1.2.1.6 Diagnostyka oraz rozpoznanie HAE.....	16
1.2.1.7 Leczenie HAE	18
1.2.1.7.1 Leczenie ostrych ataków HAE	19
1.2.1.7.2 Profilaktyka krótkoterminowa	20
1.2.1.7.3 Profilaktyka długoterminowa.....	21
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	22
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	23
1.5 [REDACTED]	24
1.5.1 Specjalne grupy pacjentów	27
1.6 Opis ocenianej interwencji Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy).....	29
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	29
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	29
1.6.3 Kod ATC	29
1.6.4 Dostępne preparaty	29
1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	29
1.6.6 Wskazania.....	31
1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania	31
1.6.8 Przeciwwskazania.....	31
1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	31
1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	33

1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	33
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	33
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	33
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert [®])..	35
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Berinert [®]	36
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	40
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny koncentratu ludzkiego inhibitora C1 esterazy	42
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	43
1.12	Zakres analiz.....	44
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej	44
1.12.2	Analiza ekonomiczna.....	45
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	46
2	Piśmiennictwo	48
3	Załączniki.....	52
3.1	Opis komparatora Ruconest [®] (konestat alfa)	53
3.1.1	Zagadnienia rejestracyjne	53
3.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna	53
3.1.3	Kod ATC	53
3.1.4	Dostępne preparaty	53
3.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	53
3.1.6	Wskazania.....	54
3.1.7	Dawkowanie i sposób podawania	54
3.1.8	Przeciwwskazania.....	56
3.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	56
3.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	57
3.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	57
3.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	58
3.1.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	58
3.2	Status refundacyjny leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.....	59
3.3	Spis tabel.....	60
3.4	Spis wykresów.....	61

Wykaz skrótów

AAE	nabyty obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Acquired Angioedema</i>)
ACAAI	<i>The American College of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
C1 INH	Inhibitor C1-esterazy
CHAEN	<i>The Patient Advisory Committee of the Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)</i>
CLS	zespół przecieku włóścikowego (z ang. <i>Capillary Leak Syndrome</i>).
FFP	świeżo mrożone osocze (z ang. <i>Fresh Frozen Plasma</i>).
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary AngioEdema</i>)
HMWK	wielkocząsteczkowy kininogen (z ang. <i>High-molecular-weight kininogen</i>)
IRT	<i>individual replacement therapy</i>
IVR	poprawa in vivo (z ang. <i>in vivo recovery, IVR</i>)
mc.	masa ciała
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
■	[Redacted]
■	[Redacted]
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
SDP	osocze inaktywowane detergentem (z ang. <i>solvent detergent treated plasma</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
tPA	tkankowy aktywator plazminogenu
viFFP	inaktywowane wirusologicznie świeżo mrożone osocze (z ang. <i>viral inactivated Fresh Frozen Plasma</i>)
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
STP	<i>Profilaktyka krótkoterminowa (z ang. Sport term propylami)</i>

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania ludzkiego inhibitora C1 esterazy (Berinert®) ■

W rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. (WE) nr 141/2000 (*WE nr 141/2000*) zdefiniowano pojęcie choroby rzadkiej, tj. występującej z częstością poniżej 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców. W Polsce obowiązuje analogiczna definicja, zawarta w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 10/05/2012*). Wrodzony obrzęk naczynioruchowy, z uwagi na częstość występowania spełnia kryteria choroby rzadkiej, został zarejestrowany w ramach *Orphanet* pod numerami rejestracyjnymi ORPHA100050 (typ I), ORPHA100051 (typ II) oraz ORPHA100054 (typ III).

Jednocześnie Berinert zarejestrowany został 16 października 1992 roku przez amerykańską FDA jako lek sierocy ze wskazaniem do stosowania profilaktyki i/lub leczenia ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*FDA 2013*).

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ICD-10:T78.3, D84.1)

1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*, **HAE**), jest dziedzicznym schorzeniem związanym w większości przypadków z brakiem lub obniżoną aktywnością inhibitora C1-esterazy (C1 INH), białka wchodzącego w skład układu dopełniacza (z ang. *Complement*). W **typie I** HAE, występującym szacunkowo u 85% chorych, dochodzi do niedoboru C1 INH, zaś w **typie II** (obejmującym ok. 15% pacjentów), białko C1 INH produkowane jest w prawidłowej, a czasem zwiększonej ilości, natomiast jego aktywność jest nieprawidłowa (*Bowen 2010, Muszyńska 2008*). W ostatnich latach opisywane są dodatkowe typy HAE, jak na przykład postaci występujące u młodych kobiet przy prawidłowej ilości oraz aktywności C1 INH, **związane z czynnością estrogenów** (tzw. typ III HAE). Szczegółową klasyfikację HAE podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*Muszyńska 2008, zmodyfikowane*).

Typ	Płeć	Ilość C1 INH	Aktywność C1 INH	C4	C3	Sposób dziedziczenia
Typ I	kobiety i mężczyźni	↓ 10-30% normy	↓	↓	norma	autosomalne dominujące
Typ II	kobiety i mężczyźni	norma	↓	↓	norma	autosomalne dominujące
Typ III	kobiety	norma	norma	norma, ↓ w czasie ataku	norma	być może zw. z chromosomem X

Należy zwrócić uwagę na fakt, że obok postaci wrodzonej wyróżnia się szereg obrzęków naczynioruchowych o charakterze **alergicznym** (związanych z reakcjami na leki, pokarmy lub jad owadów) i **niealergicznym** (wywoływanych przez NLPZ, radiologiczne środki cieniujące, czynniki fizyczne) oraz **postać nabytą** (**AAE**, z ang. *Acquired Angioedema*). Nabyta postać AE związana jest z niedoborem C1-INH spowodowanym jego wyczerpaniem (typ I AAE) lub powstawaniem przeciwciał anty-C1-INH (typ II AAE). Nabyty obrzęk naczynioruchowy może być również spowodowany przyjmowaniem leków z grupy ACEI, które w swoim mechanizmie działania mogą doprowadzać do gromadzenia bradykininy, substancji fizjologicznie rozkładanej przy pomocy konwertazy angiotensyny, a której nagromadzenie może dawać objawy HAE (*Nowicki 2012, Bowen 2010*).

1.2.1.2 Epidemiologia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE)

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest chorobą stosunkowo rzadką, szacowana częstość jego występowania to 1 przypadek na 10 do 50 tysięcy osób, niezależnie od przynależności etnicznej (Bowen 2010). W warunkach polskich liczba chorych na HAE nie została dokładnie określona, przybliżone szacunki mówią o grupie 800 do 4000 osób, jednak zdiagnozowanych i leczonych w roku 2008 było około 150 pacjentów (Muszyńska 2008). Według danych zamieszczonych na stronach Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym, na dzień powstawania niniejszego opracowania (11 maja 2013 r), zarejestrowanych jest 240 pacjentów w wieku 4 do 86 lat, cierpiących na HAE spowodowany niedoborem inhibitora C1 esterazy, z czego 92% chorych ma zdiagnozowany typ I choroby, natomiast pozostałe 8%, typ II (*hae.org.pl*). Pierwsze objawy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego występują najczęściej w wieku 8 do 12 lat (Longhurst 2012).

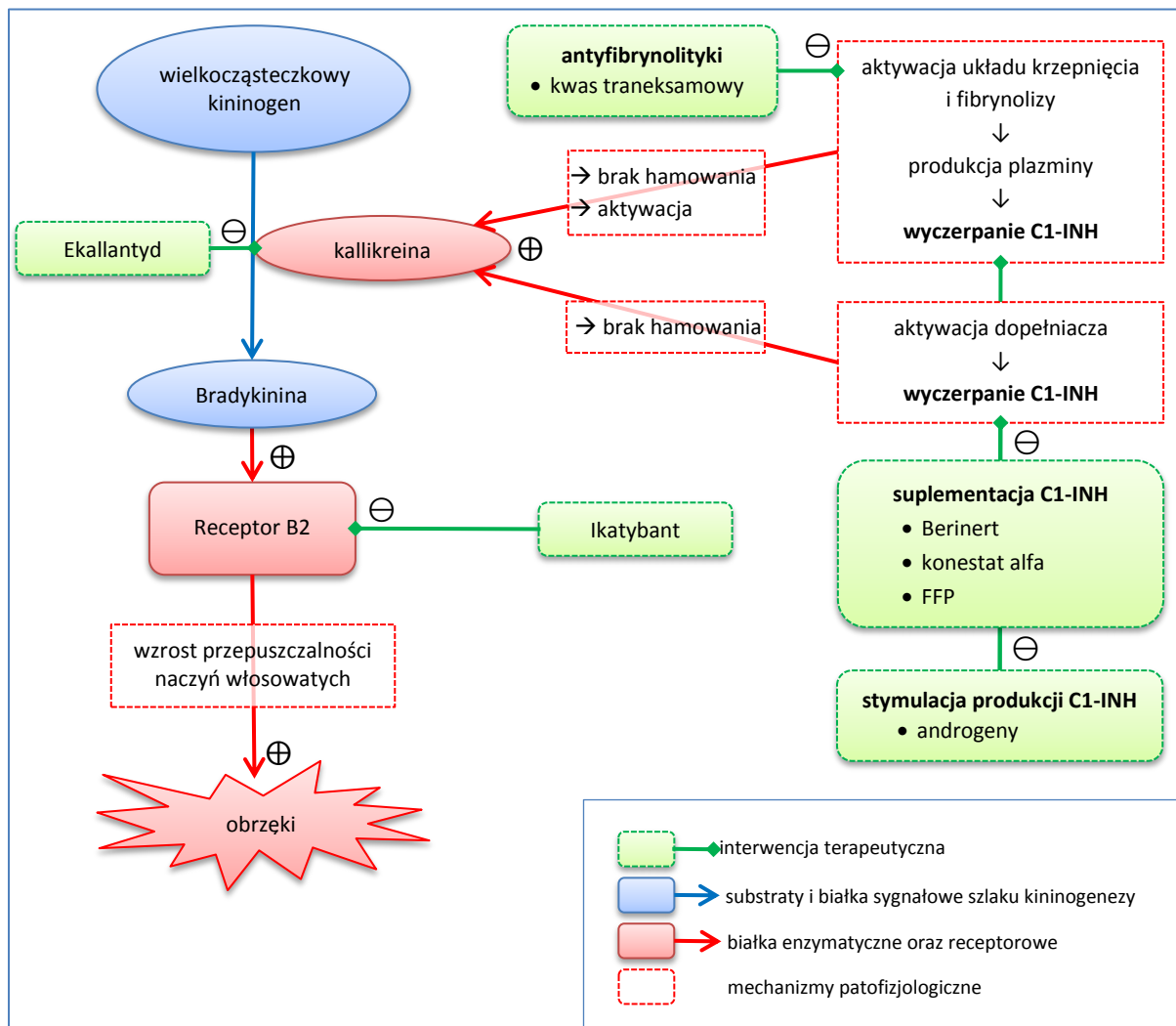
1.2.1.3 Etiopatogeneza

Inhibitor C1 esterazy jest białkiem fizjologicznie regulującym wiele szlaków zapalnych, aktywność układu dopełniacza (z ang. *Complement*), jak również, poprzez czynnik XII, wpływającym na układ krzepnięcia. Aktywacja układu krzepnięcia jest nieodzownie związana z występującej w następnej kolejności aktywacji układu fibrynolizy, fizjologicznego mechanizmu usuwającego produkty krzepnięcia. Proteiny aktywowane w ramach szlaku fibrynolizy powodują, obok rozkładu fibryny, zwiększenie rozpadu wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK), z którego uwalnia się bradykinina – mediator zwiększający przepuszczalność ściany naczynia, będący kluczowym ogniwem w patomechanizmie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Przy niedoborach ilości i/lub czynności C1 INH dochodzi do nadmiernej aktywności proteaz osoczowych (plazminy, kallikreiny, czynnika XIIa), a w konsekwencji do nadprodukcji bradykininy. Jednocześnie niedobór C1 INH ułatwia formowanie kompleksów plazminy oraz czynnika XIIa z HMWK, które wiążą się ze specyficznymi receptorami CK-1, gC1qR oraz uPAR obecnymi na powierzchni komórek śródbłonna (Longhurst 2012).

Każdy z wymienionych mechanizmów (aktywacja układu krzepnięcia, fibrynolizy oraz układu dopełniacza), ostatecznie doprowadza do nadprodukcji bradykininy, a jednocześnie stanowi miejsce uchwytu dla różnych metod leczenia. Na wykresie poniżej zilustrowano zasadnicze ścieżki patofizjologiczne wiodące do rozwoju obrzęków w przebiegu HAE, jak również miejsca uchwytu interwencji terapeutycznych.

Wykres 1. Szlak kininogenezy oraz miejsca uchwytu leków stosowanych w HAE.



1.2.1.4 Objawy

Klinicznie niedobory ilościowe oraz jakościowe C1 INH prowadzą do powstawania charakterystycznych obrzęków, rozwijających się w różnych okolicach skóry i błon śluzowych (w tym najbardziej niebezpiecznej - okolicy górnych dróg oddechowych, np. krtani) oraz bólu brzucha. Lokalizacja obrzęków w trakcie ostrych ataków choroby w 46% przypadków obejmuje okolice obwodowe, w 33% przewód pokarmowy, a w 6% okolice jamy ustnej. W 15% ataków obrzęki obejmują więcej niż jedną lokalizację (Longhorst 2012). Obrzęk krtani jest stanem zagrożenia życia. Brak leczenia w jego przypadku, zgodnie z szacunkami, może wiązać się nawet z 15-30% śmiertelnością (Muszyńska 2008).

Atak HAE obejmujący śluzówki przewodu pokarmowego może powodować silne dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, a tym samym imitować „ostry brzuch” i stać się przyczyną interwencji chirurgicznej (Nowicki 2012).

W odróżnieniu od chorób alergicznych, w przebiegu HAE powstawaniu obrzęków nie towarzyszy pokrzywka, objawy narastają powoli (12-36 godzin), pozostają bez związku z ekspozycją na alergeny, a stosowane objawowo leki przeciwhistaminowe są nieskuteczne. Schorzenie ma charakter nawracający (Longhurst 2012, Muszyńska 2008).

1.2.1.4.1 Lokalizacja oraz częstość ataków HAE

Celem określenia, jaka jest częstość występowania ataków HAE w poszczególnych lokalizacjach, wykonano szybki przegląd literatury (z ang. *Rapid Review*), w wyniku którego odnaleziono doniesienia analizujące zarówno populacje międzynarodowe, jak również bardziej szczegółowe, odnoszące się do populacji polskiej. Dane dotyczące częstości występowania ataków HAE odnaleziono w publikacjach Bewtra 2012, Obtulowicz 2000 oraz Zanichelli 2011.

Autorzy opracowania Obtulowicz 2000, którzy zaprezentowali dane pochodzące z rejestru 102 pacjentów z rozpoznaniem HAE, wskazują na zmienną częstość występowania ataków choroby, od 2-3 do ponad 12 w trakcie jednego roku. Podobne informacje odnaleziono w publikacji Obtulowicz 2005, stanowiącej analizę krakowskiego rejestru chorych na HAE, u których częstość napadów wahała się pomiędzy 2-3 w tygodniu do jednego na kilka lat.

Z kolei autorzy badania Zanichelli 2011 prospektywnie obserwowali 103 pacjentów, u których w okresie 386 semestrów wystąpiło 1532 ataki HAE. Częstość ich występowania wahała się od 7,7/rok u chorych otrzymujących profilaktykę androgenową do 8,9/rok. Średni odstęp pomiędzy kolejnymi napadami wyniósł 45,3 dnia.

W publikacji Bewtra 2012, autorzy zaprezentowali prospektywną analizę 28 chorych pochodzących z 7 ośrodków na terenie USA uczestniczących w badaniu IMPACT 2, u których mediana liczby umiarkowanych i ciężkich napadów przypadających na chorego wyniosła 3 (zakres 1 do 106). Należy zauważyć, że omawiane wyniki obejmowały okres ponad 1,5 roku obserwacji (od stycznia 2007 r. do sierpnia 2008 r.)

Przeprowadzony przegląd literatury pozwolił również na identyfikację publikacji Craig 2011, w której zaprezentowano wyniki badania IMPACT 2, stanowiącego otwartą fazę próby klinicznej z randomizacją IMPACT 1. Wśród 57 pacjentów, których mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące (zakres 0 do 51 miesięcy), mediana liczby ataków na pacjenta, leczonych przy pomocy C1-INH wyniosła 7 (zakres 1 do 184). W analizowanej grupie chorych najczęstszą lokalizacją napadów była jama brzuszna, napady w tej lokalizacji obejmowały 68,8% przypadków. Należy również podkreślić częstość krta-

niowej lokalizacji napadów, która dotyczyła 28,1% epizodów. Szczegółowe informacje dotyczące lokalizacji napadów HAE pochodzące z publikacji *Craig 2011* zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Lokalizacja napadów HAE (*Craig 2011*).

	łącznie	lokalizacja			
		jama brzuszna n (%)	obwodowo n (%)	twarz n (%)	krtań n (%)
liczba chorych	57	51 (89,5%)	30 (52,6%)	21 (36,8%)	16 (28,1%)
liczba ataków	1085	747 (68,8%)	235 (21,7%)	51 (4,7%)	48 (4,4%)

Zbliżoną charakterystykę napadów HAE stwierdzili autorzy publikacji *Göring 1998*, którzy retrospektywnie analizowali przebieg kliniczny 110 chorych z rozpoznaniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (86 z typem I oraz 24 z typem II choroby) pochodzących z populacji niemieckiej, szwajcarskiej oraz austriackiej. W cytowanym badaniu u 27 (24,5%) chorych odnotowano napady obrzęku krtani, natomiast objawy ostrego brzucha występowały u 68 (61,8%) pacjentów. Autorzy wskazują ponadto, że średni czas trwania objawów w czasie roku to 18,4 dnia. Szczegółową charakterystykę kliniczną napadów HAE pacjentów analizowanych w badaniu *Göring 1998* zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Manifestacja HAE (*Göring 1998*).

	lokalizacja/objaw	liczba chorych	odsetek pacjentów
skóra	twarz, gardło	62	56,4%
	wargi, język	52	47,3%
	tułów	8	7,3%
	narządy płciowe zewnętrzne	16	14,5%
	ręce	67	60,9%
	nogi	26	23,6%
drogi oddechowe	ból gardła	19	17,3%
	chrypka	24	21,8%
	kaszel	8	7,3%
	duszność, obrzęk głośni	27	24,5%
przewód pokarmowy	dysfagia	28	25,4%
	mdłości	59	53,6%
	bóle brzucha, „ostry brzuch”	68	61,8%

lokalizacja/objaw	liczba chorych	odsetek pacjentów	
	biegunka	32	29,1%
centralny układ nerwowy	bóle głowy	15	13,6%
	zawroty głowy	8	7,3%
	porażenia	3	2,7%
	dezorientacja	11	10,0%
	zaburzenia oddawania moczu	17	15,5%
układ moczowo-płciowy	ból	12	10,9%

Dodatkowe dane o częstości oraz lokalizacji ataków HAE odnaleziono w publikacji *Bewtra 2012*, w której autorzy analizowali przebieg kliniczny 28 chorych z rozpoznaniem HAE, w okresie od stycznia 2007 do sierpnia 2008 roku. W badanej grupie odnotowano 384 ataki, wśród których najczęstszą lokalizacją była jama brzuszna (261 napadów stanowiących 68,0% ogółu), kończyny (71 ataków, 18,5%). Obrzęki krtani stanowiły 4,4% napadów (17 przypadków), natomiast okolice twarzy zajęte były w 2,1% przypadków (8 napadów).

Autorzy prospektywnego badania *Zanichelli 2011* wśród 1532 obserwowanych ataków HAE stwierdzili 698 napadów obejmujących okolice obwodowe, 503 dotyczące jamy brzusznej oraz 99 lokalizujących się w obrębie krtani.

Częstość zajmowania poszczególnych lokalizacji przez ostre napady HAE w populacji polskiej odnaleziono zostały w publikacjach *Obtułowicz 2000*, *Obtułowicz 2005* oraz *Nowicka 2007*. Autorzy publikacji *Obtułowicz 2000* przedstawili dane pochodzące z rejestru obejmującego 102 pacjentów z 3 ośrodków (Krakowa, Łodzi oraz Warszawy), w tym 69 kobiet oraz 22 mężczyzn pochodzących z 35 rodzin. W analizowanej grupie aż 93 chorych było objawowych, zaś jedynie 9 osób pozostawało bez jawnej manifestacji klinicznej. Najczęściej ataki HAE obejmowały tkankę podskórną, (78 pacjentów, tj. 80% przypadków). Na kolejnych pozycjach autorzy publikacji *Obtułowicz 2000* wymienili bóle brzucha (63 przypadki, 65%), obrzęk gardła i krtani (34 przypadki, 35%) centralny układ nerwowy (12 przypadków, 11%) oraz obrzęk łydek przypominający zakrzepowe zapalenie żył (3 przypadki, 2,5%).

Z kolei autorzy opracowania *Obtułowicz 2005* zaprezentowali analizę danych dotyczących 102 pacjentów z krakowskiego rejestru HAE, w tym 62 kobiet oraz 40 mężczyzn, spośród których u 97 osób rozpoznano HAE typu I, natomiast u kolejnych 6 – HAE typu II. W omawianej grupie chorych u 74 osób występowały obrzęki dłoni i/lub stóp, 38 prezentowało objawy brzuszne, 34 chorych doznało

ataków obejmujących twarz, 21 - krtań, natomiast obrzęk okolicy narządów rozrodczych wystąpił u 12 osób (*Obtułowicz 2005*).

Analiza 39 pacjentów z rozpoznaniem HAE przedstawiona przez autorów publikacji *Nowicka 2007* wskazuje, że najczęstszą lokalizacją napadów HAE jest jama brzuszna (objawy u 38 chorych), zaś ostre obrzęki gardła i krtani stwierdzano u 14 pacjentów.

Podsumowanie odnalezionych informacji na temat częstości napadów HAE obejmujących jamę brzuszną, gardło oraz krtań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczby i odsetki napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani.

Badanie	lokalizacja								
	jama brzuszna			gardło			krtań		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
<i>Craig 2011</i>	57	55	89,5%	57	bd.	bd.	57	16	28,1%
<i>Göring 1998</i>	110	68	61,8%	110	24	21,8%*	110	27	24,5%
<i>Bewtra 2012</i>	384	261	68,0%	384	bd.	bd.	384	17	4,4%
<i>Zanichelli 2011</i>	1532	503	32,8%***	1532	bd.	bd.	1532	99	6,4%***
<i>Obtułowicz 2000</i>	102	63	65%	102	34**	35%**	102	34**	35%**
<i>Obtułowicz 2005</i>	102	34	33,3%***	102	bd.	bd.	102	21	20,6%***
<i>Nowicka 2006</i>	39	38	97,4%***	39	bd.	bd.	39	14	35,9%***

bd. brak danych;

* odsetek pacjentów z chrypką;

** gardło i krtań rozpatrywane łącznie;

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Warto zwrócić uwagę, że u części pacjentów występują objawy prodromalne (zwiastujące), pozwalające na wdrożenie leczenia ataku HAE na wczesnym etapie, zanim dojdzie do rozwoju niebezpiecznych dla życia powikłań, jak np. obrzęk krtani. Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone przez Prematta i wsp., obejmujące 21 pacjentów, u których w okresie obserwacji stwierdzono 253 leczone ataki HAE wykazało, że objawy prodromalne występowały u 71% chorych. Najczęściej zgłaszanym objawem zwiastującym wystąpienie obrzęku było uczucie osłabienia (z ang. *Fatigue*), a w dalszej kolejności nudności oraz objawy grypopodobne (z ang. *Flu-like syndrome*). Szczegółowe informacje o częstości występowania poszczególnych objawów prodromalnych, w zależności od lokalizacji rozwijającego się ataku HAE, zestawiono w tabeli poniżej (*Prematta 2012*).

Tabela 5. Częstości występowania poszczególnych objawów prodromalnych, w zależności od miejsca występowania ataków HAE (Permatta 2012, zmodyfikowane).

objaw prodromalny	lokalizacja HAE	brzuch n (%) (N = 174)	kończyny n (%) (N = 47)	krtań n (%) (N = 12)	twarz n (%) (N = 4)	przewód pokarmowy n (%) (N = 4)	inne n (%) (N = 12)
zmęczenie		96 (55,2%)	3 (6,4%)	4 (33,3%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (16,7%)
nudności		64 (36,8%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
objawy grypopodobne		53 (30,5%)	1 (2,1%)	2 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
wysypka bez świądu		19 (10,9%)	3 (6,4%)	3 (25,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
pokrzywka		20 (11,5%)	2 (4,3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	1 (25,0%)	0 (0%)
zmiana rytmu wypróżnień		20 (11,5%)	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)
burczenie w jamie brzusznej		16 (9,2%)	2 (4,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
mrowienie		8 (4,6%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
inne objawy		9 (5,2%)	6 (12,8%)	2 (16,7%)	1 (25,0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
brak objawów prodromalnych		37 (21,3%)	33 (70,2%)	1 (8,3%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	7 (58,3%)

W innym przeprowadzonym badaniu ankietowym Prematta i współpracownicy stwierdzili, że spośród chorych u których występowały objawy prodromalne, u 45,5% pacjentów pełnoobjawowy obrzęk rozwijał się do 24 godzin, natomiast u pozostałych 54,5% objawy narastały ponad 24 godziny (Prematta 2009).

Czynniki wyzwalające atak HAE mogą być zróżnicowane. Ostry atak choroby wywołany może być przez stres, zakażenia, urazy, krwawienia miesiączkowe, zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), jak również doustne środki antykoncepcyjne. Każdy z wymienionych czynników wyzwała kaskadę reakcji prowadzących do wyczerpania inhibitora C1-esterazy, a następnie do gromadzenia powstającej spontanicznie bradykininy (Bowen 2010).

1.2.1.5 HAE w ciąży

Okres ciąży związany jest z szeregiem przemian fizjologicznych, które mogą doprowadzać do zmiany przebiegu klinicznego HAE, w szczególności nasilenia częstości jego napadów.

W toku przeprowadzonego szybkiego przeglądu literatury (z ang. *rapid review*), odnaleziono retrospektywnego badanie Czaller 2010, w którym autorzy poddali szczegółowej analizie przebieg kliniczny

wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w trakcie 118 ciąż, w tym 82 terminowych oraz 36 poronień. W 48% przypadków objawy HAE uległy zaostrzeniu, zaś u kolejnych 33% - złagodzeniu. W analizowanej grupie chorych przed ciążą większość ataków lokalizowała się w obrębie kończyn (77,1%), w mniejszym zaś stopniu dotyczyła brzucha (13,7%). W okresie ciąży doszło do zmiany proporcji częstości ataków, najczęściej (w 55,6%) dotyczyły one brzucha, a jedynie w 41% kończyn. Autorzy badania *Czaller 2010* oceniali również częstość ataków HAE w poszczególnych trymestrach, stwierdzając średnio 3,78 ataku w trymestrze I (SD = 7,07), 2,29 w trymestrze II (SD = 5,40), 6,49 w trymestrze III (SD = 12,9) oraz średnio 0,12 (SD = 0,33) w okresie okołoporodowym.

Z kolei w drugim z odnalezionych badań, *Martinez-Saguer 2010*, na podstawie analizy przebiegu 35 ciąż u 22 kobiet, autorzy stwierdzili wzrost częstości ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w 83% przypadków. Średnia częstość ataków wyniosła 44,0 na okres 9 miesięcy ciąży. Jednocześnie autorzy badania *Martinez-Saguer 2010* obserwowali wzrost częstości wraz z rozwojem ciąży, najczęściej ataki HAE notowano u kobiet w trzecim jej trymestrze. Podobnie jak w cytowanej powyżej publikacji *Czaller 2010*, najczęstszą lokalizacją ataków HAE była jama brzuszna (27,4 ataki na 9 miesięcy), a w dalszej kolejności kończyny (15,1 ataku na 9 miesięcy) oraz twarz (3,5 ataku na 9 miesięcy).

1.2.1.6 Diagnostyka oraz rozpoznanie HAE

Rozpoznanie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników następujących badań laboratoryjnych :

- stężenie składowej C4 dopełniacza;
- stężenie inhibitora C1-esterazy w osoczu.

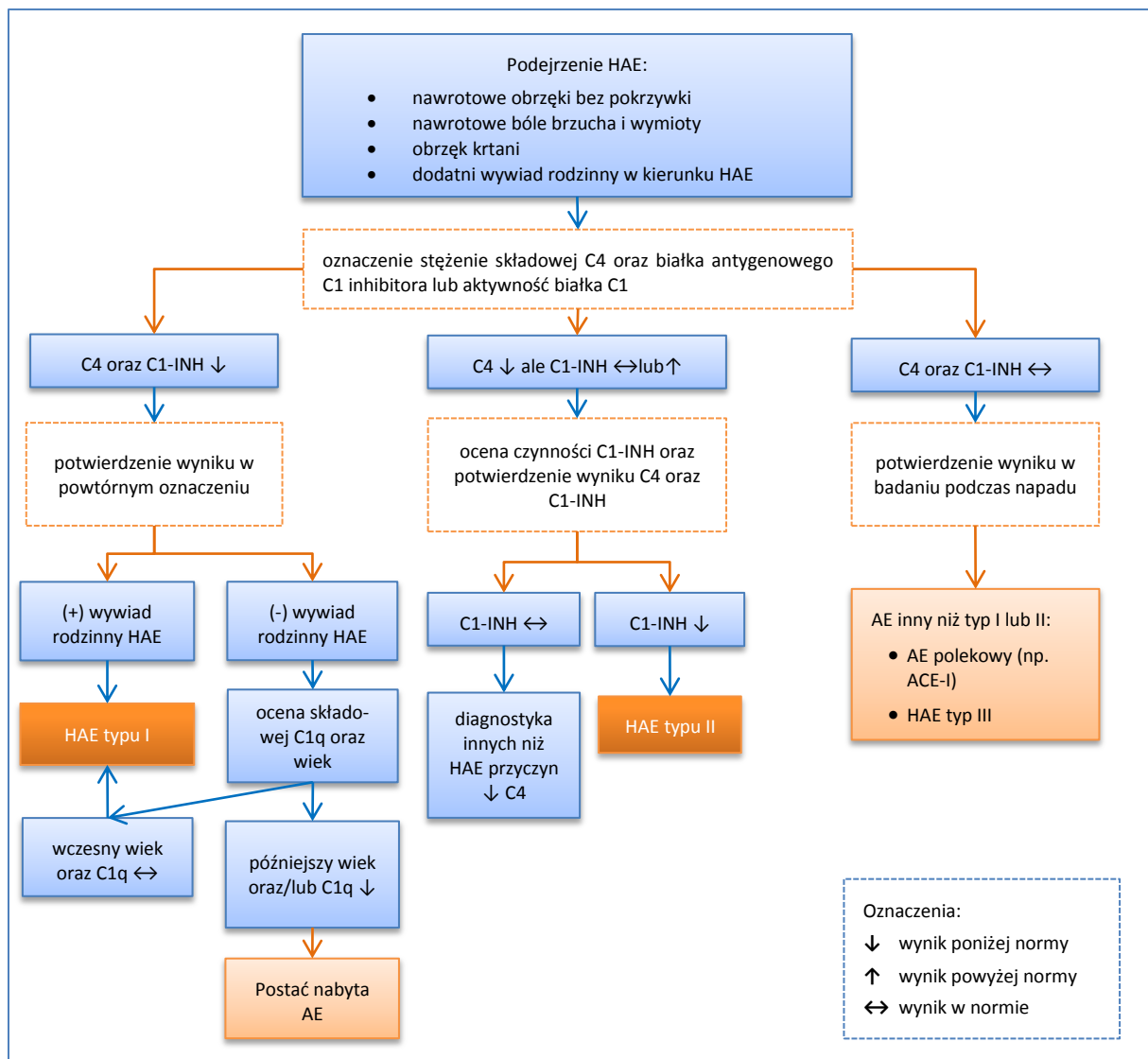
Istotną rolę odgrywa również wywiad rodzinny, wskazujący na zgony powodowane obrzękami błony śluzowej dróg oddechowych. Warto podkreślić, że choć HAE dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący, to w około 30% przypadków spowodowany jest wystąpieniem mutacji spontanicznej (*Bowen 2010, Muszyńska 2008*).

Stężenie składowej C4 dopełniacza oceniane metodami immunologicznymi (np. ELISA), u większości pacjentów podczas ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest istotnie obniżone, jedynie u 2 % chorych w takiej sytuacji pozostaje ono w granicach normy (*Bowen 2010*). Czułość oznaczeń składowej C4 dopełniacza w rozpoznawaniu nieleczonego HAE szacowana jest nawet na 100% (*Muszyńska 2008*). Warto zauważyć, że stwierdzenie prawidłowych wartości stężenia C4 w surowicy podczas ataku choroby przemawia silnie przeciwko rozpoznaniu HAE (*Bowen 2010*).

Z kolei ocena stężenia inhibitora C1 esterazy uważane jest za „złoty standard” diagnostyki HAE. Dokonuje się oznaczeń zarówno antygenu białka inhibitora C1 esterazy, jak i postaci aktywnej białka inhibitora C1 esterazy. Zawartość C1-INH stanowi podstawę różnicowania pomiędzy typem I oraz II choroby.

Szczegółowy algorytm postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem HAE zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 2. Algorytm diagnostyczny do stosowania u chorych z podejrzeniem HAE (Bowen 2010).



Warto zwrócić uwagę na fakt, iż każde podejrzenie HAE wymaga dodatkowego potwierdzenia w kontrolnych oznaczeniach laboratoryjnych (Bowen 2010).

1.2.1.7 Leczenie HAE

W leczeniu wrodzonego obrzęku ruchowego kluczowym efektem jest zmniejszenie objawów w trakcie ostrych ataków choroby, skrócenie czasu ich trwania oraz prewencja nawrotów, zarówno krótko, jak i długoterminowa (Longhurst 2012).

Wśród leków znajdujących zastosowanie w leczeniu HAE należy wymienić:

- Koncentraty inhibitora C1 esterazy ;
- Rekombinowany ludzki inhibitor C1 esterazy (konestat alfa);
- Antagonistów receptora bradykininy (ikatybant);
- Inhibitory kallikreiny (ekallantyd);
- świeżo mrożone osocze (z ang. *Fresh Frozen Plasma*, FFP);
- kwas traneksamowy;
- atenuowane androgeny.

Ludzkie inhibitory C1 esterazy stanowią leki z wyboru stosowane zarówno w leczeniu ostrych ataków HAE, jak również w profilaktyce krótkoterminowej. Ich zaletą jest działanie przyczynowe - suplementacja brakującego białka, zaś wadą – możliwość przeniesienia zakażeń wirusowych, są bowiem pozyskiwane z ludzkiego osocza pochodzącego od różnych dawców (Muszyńska 2008a).

Analogicznie działają preparaty **świeżo mrożonego osocza** (FFP, z ang. *Fresh Frozen Plasma*), które stanowią źródło C1 inhibitora, są jednak stosowane dużo rzadziej (Muszyńska 2008a, Bowen 2010). Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji Longhurst 2012, gdy inhibitory C1 esterazy nie są dostępne, jako alternatywę można zastosować przetoczenie 2-3 jednostek FFP.

Inhibitor kallikreiny (**ekalantyd**) oraz antagoniści receptora typu 2 bradykininy (**ikatybant**) są lekami będącymi małymi peptydami, które poprzez blokowanie kluczowego enzymu szlaku powstawania bradykininy (ekalantyd) oraz hamujące działanie bradykininy w miejscu docelowym (ikatybant), przerywają patofizjologiczną kaskadę prowadzącą do formowania obrzęków (Bowen 2010).

Warto zauważyć, że proces rejestracji centralnej ekallantylidu (preparat Kalbitor) przerwany został na życzenie Podmiotu Odpowiedzialnego i w chwili obecnej lek ten nie jest dostępny na rynku europejskim (EMA 2013). Z kolei ikatybant (Firazyr®), chociaż 11 lipca 2008 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie rejestracji centralnej, to w chwili obecnej dostępny jest dla polskich pacjentów jedynie w ramach importu celowego, przy zachowaniu pełnej odpłatności (ChPL Firazyr 2013, MZ 26/08/2013).

Inhibitory fibrylizy, takie jak **kwasy traneksamowy**, mają za zadanie przerwać aktywację plazminogenu, enzymu i tą drogą zatrzymać narastanie objawów obrzęku naczynioruchowego. Ich działanie

1.2.1.7.1 Leczenie ostrych ataków HAE

Wybór terapii stosowanej w przypadku wystąpienia ostrego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest uzależniony od nasilenia objawów oraz ich lokalizacji. Jeżeli zmiany są niewielkie i zajmują obwodowe części ciała, nie jest konieczne podawanie żadnych leków. Odmiennie, jeżeli obrzęk lokalizuje się w obrębie twarzy, górnych dróg oddechowych (języka, błony śluzowej gardła i krtani) lub jego nasilenie jest znaczne, konieczne jest niezwłoczne uzupełnienie niedoboru inhibitora C1-esterazy (*Muszyńska 2008a, Nowicki 2012*). W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące preferowanej metody leczenia, w zależności od lokalizacji objawów (*Bowen 2010*).

Tabela 6. Postępowanie w ostrym ataku HAE (*Bowen 2010*).

postępowanie	lokalizacja		obrzęki skórne		objawy brzuszne	obrzęk krtani
	poza twarzą oraz szyją	okolice twarzy i szyi	okolice twarzy i szyi	okolice twarzy i szyi		
biernie oczekiwanie	+/-	-	-	-	-	-
koncentrat C1-INH, ikatybant, ekallantyd	+/-	+	+	+	+	+
intensywna terapia (intubacja*, tracheotomia)	-	-	-	-	-	+

* intubację należy wdrożyć na wczesnym etapie przy postępującym obrzęku krtani.

Koncentraty C1-INH stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z zagrażającym życiu atakiem HAE, głównie w przypadku obrzęku krtani mogącego prowadzić do asfiksji, utraty przytomności a następnie zgonu (*Nowicki 2012*). W przypadku braku dostępności C1-INH, można stosować preparaty świeżo mrożonego osocza, jednak lek ten charakteryzuje się wolniejszym początkiem działania (*Muszyńska 2008a*).

W stanach ostrych, z uwagi na charakter działania oraz opóźnienie w uzyskiwanym efekcie terapeutycznym, stosowanie atenuowanych androgenów oraz antyfibrynolityków ograniczone jest do sytuacji, w których suplementacja C1-INH jest niedostępna lub nieskuteczna (*Muszyńska 2008a*).

Tabela 7. Leki stosowane w ostrym ataku HAE (*Muszyńska 2008a, zmodyfikowane*).

Lek	dawkowanie u dorosłych	uwagi dotyczące leczenia
koncentrat C1 inhibitora	500-1500 U; dodatkowe infuzje, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż dwie godziny	enzymy wątrobowe, badania wirusologiczne
świeżo mrożone osocze	2 jednostki, tylko jeżeli koncentrat	enzymy wątrobowe, badania wirusologiczne

Lek	dawkowanie u dorosłych	uwagi dotyczące leczenia
	C1 inhibitora nie jest dostępny	
androgeny	Danazol do 1 g/dobę; Stanozolol do 16 mg/dobę	-
kwas traneksamowy	1 g 4 × dziennie przez 48 godzin	-
leczenie przeciwbólowe i spazmolityczne	-	-

Warto również zwrócić uwagę na leczenie prowadzone bezpośrednio przez chorego w warunkach domowych. W takiej strategii wyróżnia się dwa rodzaje postępowania:

- terapia „na żądanie” (z ang. *on-demand therapy*);
- terapia IRT (z ang. *individual replacement therapy*).

Terapia na żądanie zakłada, że chory w momencie zauważenia pierwszych objawów ostrego ataku HAE kontaktuje się z lekarzem prowadzącym, który zaleca bądź od razu podanie inhibitora C1-esterazy. Z kolei model IRT polega na stosowaniu leku przez chorego w momencie stwierdzenia przez niego objawów prodromalnych, tj. zapowiadających zbliżający się atak HAE, bez konieczności konsultacji lekarskiej (*Kreutz 2009*).

1.2.1.7.2 Profilaktyka krótkoterminowa

Stosowanie profilaktyki krótkoterminowej wskazane jest u pacjentów z HAE, u których planowane jest przeprowadzenie inwazyjnych zabiegów, takich jak wszelkie procedury stomatologiczne lub tzw. „mała chirurgia” (*Muszyńska 2008, Nowicki 2012, Bowen 2010*). Forma profilaktyki uzależniona jest od dostępności preparatów C1 inhibitora oraz rodzaju planowanej interwencji. W przypadku zabiegów mniej inwazyjnych, jeżeli podanie C1 inhibitora jest możliwe natychmiast, nie jest konieczne żadna dodatkowa profilaktyka, za wyjątkiem pacjentów, u których planowana interwencja wywołała atak HAE. Przy braku C1-INH, na 5 dni przed oraz na 2 do 5 dni po zabiegu należy wdrożyć leczenie androgenami (danazol, stanozolol). W przypadku zabiegów o wyższym stopniu inwazyjności, zwłaszcza obejmujących konieczność intubacji, koncentrat inhibitora C1-esterazy powinien zostać podany w czasie 1 do 6 godzin poprzedzających interwencję. Jeżeli C1-INH nie jest dostępny, należy zastosować złożoną profilaktykę składającą się z androgenów (w dawkowaniu analogicznym jak przy zabiegach mało inwazyjnych) oraz przetoczyć preparat osocza (z ang. *Solvent/detergent treated plasma*) lub FFP na 1 do 6 godzin poprzedzających zabieg (*Bowen 2010*). Warto zwrócić uwagę na fakt, iż profilaktyka krótkoterminowa, z uwagi na podwyższone ryzyko napadu, stosowana jest również u kobiet w okresie okołoporodowym (*Craig 2012*).

1.2.1.7.3 Profilaktyka długoterminowa

Stosowanie profilaktyki długoterminowej jest wskazane u pacjentów doznających częstych, przekraczających jeden miesięcznie, ataków HAE, jeżeli leczenie doraźnie nie jest wystarczająco skuteczne lub dostępne (*Muszyńska 2008a, Bowen 2010*).

W takich przypadkach należy rozważyć stosowanie antyfibrynolityków (kwas traneksamowy) lub atenuowanych androgenów (danazol, stanozolol). Trzecią formułą długoterminowej profilaktyki ataków jest podawanie koncentratu inhibitora C1-esterazy 2 razy w tygodniu. Postępowanie takie stosuje się u chorych bez adekwatnej odpowiedzi na leczenie doraźne (*Bowen 2010*).

Należy podkreślić, że liczba ataków HAE w danym roku nie jest predyktorem ciężkości kolejnego ataku, jak również nie pozwala przewidzieć prawdopodobieństwa rozwoju objawów w obrębie dróg oddechowych (*Bowen 2010*).

Dawkowanie leków stosowanych w profilaktyce długoterminowej ataków HAE zestawiono w tabeli.

Tabela 8. Profilaktyka długoterminowa ataków HAE (*Bowen 2010*).

Grupa	lek	uwagi
C1-INH	koncentrat inhibitora C1-esterazy	2 razy w tygodniu
androgeny	danazol	≤ 200 mg/d
	stanozolol	≤ 2 mg/d
leki antyfibrynolityczne	kwas traneksamowy	20-50 mg/kg mc./d w dawkach podzielonych 2 lub 3× dziennie (maks. 3-6 g/d)
	kwas ε-aminokapronowy	-

W przypadku wykorzystania androgenów należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Leki antyfibrynolityczne cechuje niższa skuteczność profilaktyki w porównaniu do androgenów.

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

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

1.5 Obecna praktyka kliniczna – leczenie ostrych ataków HAE oraz profilaktyka krótkoterminowa

Celem określenia obecnej najlepszej praktyki klinicznej, dotyczącej leczenia ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego oraz ich profilaktyki krótkoterminowej (z ang. *Sport-term prophylaxis*, STP), dokonano przeglądu baz informacji medycznych Medline przez PubMed oraz EmBase, jak również zasobów sieci internet przy pomocy wyszukiwarki *google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne postępowania leczniczego w HAE sygnowane przez następujące organizacje:

- World Allergy Organization (WAO);
- Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN);
- Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK);
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy.

Międzynarodowe wytyczne World Allergy Organization odnaleziono w publikacji *Craig 2012*. Dokument w swojej części poświęconej leczeniu ostrych ataków HAE typu I oraz II wskazuje, że każdy atak choroby powodujący upośledzenie codziennej sprawności i/lub obejmujący twarz, szyję lub jamę brzuszną powinien być leczony w formule „na żądanie” (z ang. *on demand treatment*). Leczenie ataków obejmujących górne drogi oddechowe jest obowiązkowe (z ang. *mandatory*). Każdy atak HAE powinien być leczony na możliwie wczesnym etapie zaawansowania. Jednocześnie eksperci WAO wskazują, że w terapii ostrych ataków choroby zastosowanie znajdują C1-INH, ekalantyd lub ikatybant, natomiast nie powinno się stosować leków przeciwfibrinolitycznych (*Craig 2012*). W przypadku postępujących objawów obrzęku górnych dróg oddechowych należy rozważyć wczesną intubację lub tracheostomię. Należy również zwrócić uwagę, że obecność wskazań do leczenia objawowego i konieczność jego włączenia nie powinny być przyczyną opóźnień we wdrożeniu leczenia przyczynowego (*Craig 2012*). Dodatkowo autorzy dokumentu wskazują, że każdy pacjent z rozpoznaniem HAE powinien mieć do dyspozycji ilość leków potrzebną do opanowania dwóch ataków choroby. Wskazane jest ponadto, aby leki stosowane „na żądanie” chory posiadał cały czas przy sobie (*Craig 2012*).

Profilaktyka krótkoterminowa (z ang. *Sport-term prophylaxis*, STP) powinna zostać rozważona u chorych przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi, w szczególności obejmującymi okolice wewnątrzustną, w tym zabiegi stomatologiczne, jak również wymagające intubacji dotchawiczej, przed bronchoskopią lub endoskopią przewodu pokarmowego. Zaleca się podawanie inhibitora C1-esterazy w dawce od 10 do 20 U/kg mc., w okresie od 1 do 6 godzin przed zabiegiem (*Craig 2012*).

Kanadyjska organizacja CHAEN opublikowała w roku 2010 wytyczne diagnostyki oraz postępowania leczniczego we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym (*Bowen 2010*). W części dotyczącej leczenia ostrych ataków HAE cytowany dokument prezentuje leki stosowane w terapii, warunkując intensywność leczenia lokalizacją oraz nasileniem ataków. Jako zalecane interwencje wymieniono ludzkie inhibitory C1-esterazy (Berinert® oraz Cetor®), ikatybant oraz ekallantyd. CHAEN wskazuje również na rekombinowany inhibitor C1-esterazy, preparat Rhucin® (*Bowen 2010*). W przypadkach ataków obrzęku zlokalizowanego poza okolicą twarzy i szyi wskazane jest postępowanie wyczekujące. Z kolei jeżeli objawy obejmują wymienione okolice lub krtań albo wiążą się z dolegliwościami bólowymi brzucha, należy rozważyć zastosowanie C1-INH w dawce 20 IU/kg mc. lub ekallantydu w dawce 30 mg s.c., lub też konestatu alfa. W razie niedostępności w/w leków można zastosować inaktywowane detergentami osocze (z ang. *solvent detergent treated plasma*, SDP), świeżo mrożone osocze (z ang. *fresh frozen plasma*, FFP), a w części przypadków sterydy anaboliczne. Dodatkowo, w czasie ataków należy stosować odpowiednie uzupełniające leczenie przeciwbólowe oraz płynoterapię (*Bowen 2010*).

Profilaktyka krótkoterminowa zdaniem ekspertów CHAEN w przypadku drobnych interwencji (nie-wielkie zabiegi dentystyczne), jeżeli preparat C1-INH dostępny jest od razu, nie jest wymagana, natomiast w przypadku jego braku może być wprowadzona przy użyciu sterydów anabolicznych takich jak Danazol w dawce 2,5 do 10 mg/kg/d lub Stanozolol 4 do 6 mg/d. Większe interwencje chirurgiczne, w szczególności procedury wymagające intubacji dotchawiczej, obligatoryjnie wymagają podania profilaktycznego inhibitora C1-esterazy na 1 do 6 godzin przed procedurą. Jeżeli C1-INH nie jest dostępny, w okresie 1 do 6 godzin poprzedzających zabieg należy podać osocze preparowane przy pomocy detergentów (z ang. *Solvent/detergent treated plasma*) w dawce 10 ml/kg (*Bowen 2010*)

Eksperci hiszpańscy, skupieni w grupie HAWK (publikacja *Cicardi 2012*), w swoich rekomendacjach dotyczących leczenia ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wskazują, że każdy atak HAE może być potencjalnie śmiertelny, z tego też względu leczenie należy podejmować na możliwie wczesnym etapie. Każdy z chorujących na HAE, nawet bezobjawowy, powinien mieć zdaniem cytowanej grupy zapewniony szybki dostęp do przynajmniej jednego z następujących leków:

- inhibitor C1-esterazy,
- ekallantyd,
- ikatybant.

Wskazane jest, aby każdy chory z rozpoznaniem HAE posiadał w domu dawkę leku, którą może w odpowiednim momencie wykorzystać. Dodatkowo, autorzy cytowanych rekomendacji podkreślili rolę wczesnego podjęcia leczenia, najlepiej w okresie poprzedzającym wystąpienie ciężkich objawów ograniczających funkcjonowanie. Pacjenci z objawami obrzęku krtani utrzymującymi się po zastosowaniu wczesnego leczenia powinni niezwłocznie udać się do szpitala (*Cicardi 2012*).

W dokumencie *Longhurst 2010* odnaleziono rekomendacje kliniczne, wskazujące na potrzebę profilaktyki krótkoterminowej u pacjentów z częstymi atakami, u których może zaistnieć konieczność podawania inhibitora C1-esterazy przed wszelkimi zabiegami medycznymi, w tym stomatologicznymi, jak również przed planowanymi sytuacjami generującymi stres, takimi jak egzaminy, rozmowy o pracę, okresy zwiększonego obciążenia pracą oraz ważnymi wydarzeniami o charakterze rodzinnym (*Longhurst 2010*).

W stanowisku z sierpnia 2013 roku **Australijsko-azjatyckie towarzystwo immunologii klinicznej oraz alergologii (ACSCIA)**, opisanym w publikacji *Katellaris 2012*, jako leczenie ostrego ataku HAE wymienia suplementację inhibitora C1-esterazy (preparaty Berinert oraz Cinryze) oraz antagonistów receptora bradykininy (Firazyr). Autorzy różnicują strategie postępowania w zależności od lokalizacji oraz nasilenia objawów choroby.

W przypadku obrzęków skórnych oraz tułowia, jeżeli atak uznać można za łagodny do umiarkowanego, leczenie może ograniczyć się do postępowania objawowego (NLPZ, paracetamol, opiaty). Na wczesnym etapie rozwoju ataku oraz w okresie objawów prodromalnych włączenie do leczenia danazolu oraz kwasu traneksamowego może skrócić epizod, jednak postępowanie takie nie jest wsparte dobrej jakości dowodami naukowymi.

Jeżeli obrzęki skóry i tułowia oceniane są jako ciężkie, obejmują okolice twarzy lub narządów rozrodczych, można zastosować leczenie ikatybantem lub C1-INH.

W przypadkach ataków choroby obejmujących jamę brzuszną, jeżeli objawy są słabo nasilone, można zastosować leki przeciwbólowe. Ataki o dużym nasileniu objawów należy leczyć ikatybantem, który podany w odpowiednim momencie może szybko ustąpienie dolegliwości oraz zapobiec hospitalizacji. W grupie kobiet ciężarnych oraz dzieci w przypadkach ciężkich objawów brzusznych HAE leczeniem z wyboru jest podanie inhibitora C1-esterazy.

Objawy obrzęku naczynioruchowego krtani u chorego z rozpoznaniem HAE stanowią bezwzględne wskazanie do zastosowania C1-INH lub ikatybantu. Brak odpowiedzi na leczenie po 60 minutach jest

wskazaniem do powtórzenia dawki leku. Istotnym elementem postępowania jest zapewnienie dostępności szybkiej intubacji, gdyż chory z objawami HAE w obrębie krtani może szybko wpaść w niewydolność oddechową (*Katellaris 2012*).

ASCIA rekomenduje stosowanie profilaktyki krótkoterminowej przed elektywnymi zabiegami stomatologicznymi, jak również procedurami chirurgicznymi obejmującymi swoim zakresem obszar głowy i szyi. W przypadku mniejszych zabiegów eksperci ASCIA preferują zastosowanie danazolu, zaś w przypadku jego przewlekłego stosowania – podwojenie dawki. Dodatkowo, na okres 5 dni przed oraz 2 po wykonaniu zabiegu, konieczne jest zabezpieczenie koncentratu C1-INH na wypadek nieskuteczności terapii. (*Katellaris 2012*). Wszelkie zabiegi dentystyczne o większym zakresie, jak również ingerencje wymagające intubacji zalecane jest zastosowanie preparatów inhibitora C1-esterazy w leczeniu profilaktycznym, który powinien zostać podany na 1 do 6 godzin poprzedzających procedurę (*Katellaris 2012*).

Na stronach międzynarodowego serwisu **OrphaNet** odnaleziono wytyczne postępowania w obrzęku nie wywołanym przez histaminę (*Non histaminę-induced angioedema*), będące anglojęzycznym tłumaczeniem francuskich rekomendacji (*Boulliet 2009*). W przypadku wystąpienia ostrego ataku HAE zalecają one już na etapie leczenia przedszpitalnego zastosowanie jednej z dwóch opcji terapeutycznych:

- 500 U koncentratu inhibitora C1-esterazy (Berinert) w powolnym wlewie i.v. przez okres 5 minut, lub
- ikatybant (Firazyr) 30 mg we wstrzyknięciu s.c.

W przypadku konieczności zastosowania znieczulenia ogólnego jeżeli dotyczy zabiegu w trybie w trybie pilnym (z ang. *emergency*), należy podać 1000 U C1-INH (Berinert) w postaci 1-godzinnego wlewu i.v., natomiast w przypadkach zabiegów planowych, leczenie należy rozpocząć od premedykacji danazolem (600 mg/d przez okres 10 dni), a następnie przez 5 dni po znieczuleniu (*Boulliet 2009*).

1.5.1 Specjalne grupy pacjentów

Dodatkowo, w przebiegu przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono międzynarodowe wytyczne ginekologiczne oraz położnicze, dotyczące postępowania u chorych na HAE, opisane w publikacji *Ca-ballero 2012*.

W populacji chorych ciężarnych lekiem z wyboru w terapii ostrych ataków HAE jest Berinert (poziom dowodu III). Jeżeli C1-INH jest niedostępny, zastosować można inaktywowane świeżo mrożone oso-

cze (viFFP, z ang. *viral inactivated Fresh Frozen Plasma*), należy mieć jednak na uwadze, że zastosowanie viFFP wiąże się z ryzykiem zaostrzenia objawów, gdyż lek obok C1-INH dostarcza substraty dla kininogenezy, tj. czynnik XII, prekallikreinę oraz HMWK, które mogą zwiększyć zawartość bradykininy (*Caballero 2012*).

U kobiet w ciąży, w przypadku mniej nasilonych obrzęków można zastosować antyfibrynolityki, jednak ich skuteczność jest mniejsza od C1-INH. Brak jest danych dotyczących zastosowania ekalantylu, ikatybantu oraz konestatu alfa w okresie ciąży oraz karmienia (*Caballero 2012*).

1.6 Opis ocenianej interwencji Berinert® (koncentrat inhibitora C1 estera- zy)

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Berinert® (koncentrat inhibitora C1 estera-
zy) u pacjentów z ostrymi zagrażającymi życiu atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 marca
2013 roku (*ChPL Berinert 2013*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: CSL Behring GmbH/
Emol-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15705.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 17
czerwca 2009r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

C1-inhibitor.

1.6.3 Kod ATC

B06AC01

1.6.4 Dostępne preparaty

Berinert 500 j.m. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Inhibitor C1-esterazy jest osoczową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40%
węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1-
esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi.

Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych (ser-
pin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-
antytrypsyna i inne.

W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.

Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kallikreiny.

Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

Produkt podawany jest drogą dożylną i natychmiast po podaniu osiąga w osoczu stężenie zależne od dawki leku.

Właściwości farmakokinetyczne badano u 40 pacjentów (6-ciu pacjentów < 18. roku życia) z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. W grupie tej było 15 pacjentów, którzy otrzymywali lek profilaktycznie (z częstymi/ciężkimi atakami choroby) i 25 pacjentów z rzadszymi/łagodnymi atakami, a także leczonych "na żądanie". Wyniki badań pochodziły z okresów między atakami choroby.

Średnia poprawy in vivo (in vivo recovery, IVR) wynosiła 86,7% (zakres: 54,0-254,1%), przy czym była nieznacznie wyższa u dzieci 98,2% (zakres: 69,2- 106,8%), w porównaniu z dorosłymi 82,5 % (zakres: 54,0-254,1%). U pacjentów z ciężkimi atakami, średnia IVR była jeszcze wyższa i wynosiła 101,4 % w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami choroby 75,8 % (zakres: 57,2-195,9%).

Średnia wzrostu aktywności wynosiła 2,3%/j.m./kg mc (zakres: 1,4- 6,9%/j.m./kg mc). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy dziećmi i dorosłymi. U pacjentów, u których występowały ciężkie ataki obserwowano nieznacznie wyższy wzrost aktywności (2,9%/j.m./kg mc, zakres: 1,4-6,9%/j.m./kg mc), w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami (2,1%/j.m./kg mc, zakres: 1,5- 5,1 %/j.m./kg mc).

Maksymalne stężenie inhibitora C1-esterazy w osoczu uzyskiwano w ciągu 0,8 godziny po podaniu Berinert (bez istotnych różnic między poszczególnymi grupami pacjentów).

Średni okres półtrwania wynosił 36,1 godzin i był nieznacznie krótszy u dzieci w porównaniu z grupą dorosłych (32,9 vs. 36,1 godzin) oraz w grupie pacjentów z ciężkimi atakami w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami (30,9 vs. 37,0 godzin).

1.6.6 Wskazania

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (hereditary angioedema – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego: 20 j.m. na kilogram masy ciała (20 j.m./kg m.c.).

Przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego: 1000 j.m. na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym.

Dzieci i młodzież

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego: 20 j.m. na kilogram masy ciała (20 j.m./kg m.c.).

Przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego: 15 do 30 j.m. na kilogram masy ciała (15-30 j.m./kg m.c.) na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym. Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem okoliczności klinicznych (np. typ zabiegu i ciężkość schorzenia).

Sposób podawania

Berinert musi być rekonstruowany zgodnie z instrukcją zawartą w opakowaniu leku. Roztwór leku po rekonstrukcji powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym albo we wlewie (4 ml/min.).

1.6.8 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z potwierdzoną skłonnością do alergii należy profilaktycznie stosować leki antyhistaminowe i kortykosteroidy.

Jeżeli wystąpią objawy alergiczne lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast zaprzestać podawania leku Berinert (tzn. przerwać wstrzyknięcie/infuzję) i rozpocząć odpowiednie leczenie. Postępowanie lecznicze zależy od rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Powinno zostać włączone leczenie przeciwwstrząsowe zgodne z aktualnymi standardami.

Pacjenci z obrzękiem krtani wymagają szczególnej obserwacji z zabezpieczeniem możliwości natychmiastowego intensywnego leczenia w szpitalu.

Użycie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami lub w leczeniu zespołu przeciekania włóścikowego (*Capillary Leak Syndrome, CLS*) nie jest polecane.

Berinert zawiera do 486 mg sodu (około 21 mmol) na 100 ml roztworu. Fakt ten należy mieć na uwadze w przypadku pacjentów, u których kontrolowana jest podaż sodu w diecie.

Leczenie domowe i samodzielne podawanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące podawania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania.

Potencjalne ryzyko towarzyszące terapii domowej jest związane z samodzielnym podawaniem jak i radzeniem sobie z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością.

Decyzja odnośnie zastosowania terapii domowej dla indywidualnego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić odpowiednie przeszkolenie pacjenta oraz weryfikację terapii domowej w odstępach czasu.

Bezpieczeństwo wirusowe

Zastosowano standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego, do którego należy: selekcja dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów i zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w czasie procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub

nowo odkrytych wirusów i innych czynników zakaźnych. Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B 19.

U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Każdorazowo, gdy Berinert podawany jest pacjentowi, jego nazwisko oraz numer i serię leku powinny być odnotowane w dokumentacji chorego, aby móc zawsze prześledzić drogę pacjent – lek.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych stwierdzających brak zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem Berinert u kobiet w ciąży. Berinert jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza.

Z tego powodu nie przeprowadzono badań w kierunku toksyczności Berinert w okresie ciąży i rozwoju płodowego u zwierząt oraz nie należy spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych 3 związanych z płodnością oraz rozwojem embrionalnym i poporodowym u ludzi. Dlatego też w okresie ciąży i karmienia Berinert powinien być stosowany tylko jeśli do podania istnieją ścisłe wskazania.

Laktacja

Nie jest znany stopień przenikania Berinert do ludzkiego mleka, jednak zważywszy jego wysoką masę cząsteczkową prawdopodobieństwo wydzielania z mlekiem matki jest bardzo niskie. Jednakże karmienie piersią u kobiet cierpiących z powodu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest niewskazane. Biorąc pod uwagę zalety karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z terapii Berinert dla matki należy rozważyć czy zalecić zaprzestanie karmienia piersią, czy zaprzestać terapii przy użyciu Berinert.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili obecnej preparat Berinert nie jest refundowany ze środków publicznych (MZ 26/08/2013).

Warto zaznaczyć, że do 1 grudnia 2012 roku Berinert był dostępny dla pacjentów z rozpoznaniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w ramach importu docelowego. Obecnie część oddziałów szpitalnych zajmujących się leczeniem HAE posiada jedynie zapasy leku przeznaczone dla specjalnych grup chorych, tj. uczulonych na alergeny królika oraz dzieci i kobiet w ciąży, zatem osób z przeciwwskazaniami do zastosowania leku Ruconest lub do profilaktyki krótkoterminowej. Ilość zabezpieczonego leku pozwoli zaspokoić te potrzeby do sierpnia 2013 r. (www.hae.org.pl).

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®)

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania inhibitora C1 esterazy w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego przeszukano doniesienia następujących organizacji oraz towarzystw naukowych:

- *World Allergy Organization (WAO)*
- *The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)*
- *The Patient Advisory Committee of the Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)*
- *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Alberta Health Services (AHS)*

Wytyczne dotyczące zastosowania leku Brinert odnaleziono w dokumentach WAO, CHAEN oraz AHS.

Zgodnie ze stanowiskiem *World Allergy Organization*, organizacji stowarzyszającej krajowe towarzystwa alergologiczne na całym globie – w tym Polskie Towarzystwo Alergologiczne, **ostre ataki** HAE powinny być leczone przy pomocy inhibitorów C1-esterazy, ikatybantu lub ekallantydu. Leczenie należy wdrożyć możliwie szybko po postawieniu rozpoznania (*Craig 2012*). W przypadku **profilaktyki krótkoterminowej**, jeżeli istnieje konieczność jej zastosowania, lekiem z wyboru jest koncentrat inhibitora C1-esterazy. Podobnie w przypadku **kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia** preferowanym lekiem jest koncentrat inhibitora C1-esterazy (*Craig 2012*).

W opinii kanadyjskich ekspertów *CHAEN*, przedstawionej w publikacji *Bowen 2010*, leczenie preparatami inhibitora C1 esterazy wskazane jest u pacjentów z **ostrym atakiem HAE**. Zastosowanie terapii jest wskazane na tak wczesnym etapie, jak to tylko możliwe. W **profilaktyce krótkoterminowej** również lekiem preferowanym jest koncentrat inhibitora C1-esterazy (*Bowen 2010*).

Na stronie internetowej *Alberta Health Services* opublikowana została informacja dotycząca wskazań do stosowania leku Berinert, który może w ramach AHS może być stosowany w ostrych atakach HAE obejmujących jamę brzuszną lub twarz zarówno w populacji dorosłej, jak **również młodzieży** (*AHS 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 27 września 2013 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Berinert®

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest preparat Berinert (ludzki osoczopochodny inhibitor C1-esterazy).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Tabela 9. Podstawowe informacje o potencjalnych komparatorach leku Berinert w leczeniu ostrych ataków HAE.

Lek	nazwa handlowa	wskazanie rejestracyjne	refundacja w warunkach polskich	wskazanie refundacyjne	komparator leku Berinert
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lek	nazwa handlowa	wskazanie rejestracyjne	refundacja w warunkach polskich	wskazanie refundacyjne	komparator leku Berinert
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(+)
[redacted]	[redacted]	[redacted]**	[redacted]	[redacted]	(+)

ND nie dotyczy;

* [redacted]
** [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

Rekombinowany inhibitor C1 esterazy – konestat alfa (*Ruconest*)

Konestat alfa (*Ruconest*), rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza jest analogiem o sekwencji aminokwasów identycznym z ludzkim inhibitorem esterazy C1, uzyskiwanym z mleka królików. Lek uzyskał 28 października 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (z ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (*ChPL Ruconest 2013*).

Aktualny sposób i poziom finansowania konestatu alfa: W chwili obecnej *Ruconest* jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną”, w ramach grupy limitowej 241.0, „Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa”. Dla pacjenta jest on dostępny z opłatą ryczałtową (*MZ 26/08/2013*).

Tabela 10. Szczegółowe dane dotyczące refundacji konestatu alfa (MZ 26/08/2013).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Konestat alfa	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	1 fiolka	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa	3780	4006,8	4085,39	4085,39	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	ryczałt	3,2

1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny koncentratu ludzkiego inhibitora C1 esterazy

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTM 4/01/2010), w analizie klinicznej oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe. Zasadniczym problemem klinicznym u chorujących na wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest występowanie charakterystycznych objawów, takich jak zmiany skórne, obrzęk twarzy lub dystalnych części ciała jak również dolegliwości bólowych brzucha. Należy zauważyć, że ocena wymienionych objawów jest w dużej mierze subiektywna, z tego względu trudno zdefiniować tzw. twarde punkty końcowe (zgon, wystąpienie zawału serca), a konieczne jest stosowanie **surogatów**, takich jak zmniejszenie nasilenia dolegliwości lub zgłaszany przez pacjenta czas do ustąpienia objawów (Bernstein 2011).

Jako główny punkt końcowy zdecydowano się przyjąć czas do ustąpienia objawów obrzęku, w tym czas do początku ustępowania objawów (szczególnie istotny w przypadku obrzęków prowadzących do niedrożności dróg oddechowych i bezpośrednio zagrażających życiu) oraz czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów. Oceniano także pogorszenie/nasilenie początkowych objawów i konieczność podania dodatkowej dawki leku. Istotny jest również odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz z niepowodzeniem leczenia. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem znacznie pogarszającym komfort życia pacjentów, z tego względu wskazana jest ocena wpływu leczenia na jakość życia chorych (QALY).

Konieczna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania ludzkiego inhibitora C1 esterazy, w szczególności częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (biegunki, nudności, bóle brzucha), jak również bezpośrednio związanych z drogą podania leku (reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból, rumień) oraz zgonów. Szczególnie należy uwzględnić możliwości przeniesienia zakażeń wirusowych w związku z zastosowaniem preparatu osoczopochodnego.

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Berinert® stosowanego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (z ang. *Hereditary Angioedema*) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Danish Medicines Agency (DMA)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Dane na temat refundacji leku Berinert odnaleziono na stronach walijskiej AWMSG oraz francuskiej HAS.

W dniu 12 czerwca lek Berinert uzyskał pozytywną rekomendację AWMSG do stosowania w leczeniu ostrych ataków HAE u pacjentów z rozpoznaniem typu I lub II choroby (*AWMSG 2013*).

W swoim dokumencie datowanym na 8 lipca 2009 eksperci HAS wydali pozytywną rekomendację dla zastosowania leku Berinert w warunkach szpitalnych u pacjentów dorosłych oraz dzieci z ostrymi atakami (z fr. *crises aiguës*) HAE typu I lub II (*HAS 2009*).

Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych nie wydała dotychczas stanowiska w sprawie zastosowania leku Berinert w żadnym ze wskazań rejestracyjnych.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących refundacji leczenia profilaktycznego ataków HAE.

Data ostatniego wyszukiwania: 27 września 2013 r.

1.12 Zakres analiz

1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.12.2 Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2 Piśmiennictwo

- AHS 2013** Berinert C1 Esterase Inhibitor (Human). dostępne on-line pod adresem: <http://www.albertahealthservices.ca/LabServices/wf-lab-clin-tm-berinert.pdf>
Data ostatniego dostępu 6 sierpnia 2013 r.
- AOTM 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM AWA 114/2012** 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.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/133-zlc-114-2012/625-114-2012-awa>
Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013 r.
- AWMSG 2013** Final Appraisal Recommendation Advice No: 1613 – June 2013 C1-esterase inhibitor (Berinert®) 500 units powder and solvent for solution for injection/infusion.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1425>
Data ostatniego dostępu: 27 września 2013 r.
- Bernstein 2011** Bernstein J, Ritchie B, Levy R, et al. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies 2011; 32(1):36–42
- Bewtra 2012** Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. Allergy Asthma Proc. 2012;33(5):427–31.
- Boulliet 2009** Non histamine-induced angioedema. Dostępne online pod adresem:
https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency_NonHistamineInducedAngioedema.pdf
data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2013 r.
- Bowen 2010** Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst H, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 2010; 6 (1): 24.
- Caballero 2011** Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(2):308-20.
- ChPL Berinert 2013** Berinert. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 30 marca 2013 r. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
- ChPL Firazyr 2013** Firazyr -EMA/H/C/000899 -R/0022 Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 13 marca 2013 roku.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medi>

cines/000899/human_med_000793.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

ChPL Ruconest 2013

Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 3 maja 2013 r.

Dostępne online pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001223/WC500098542.pdf

Cicardi 2012

Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012; 67(2):147–57.

Craig 2011

Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, i in. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66(12):1604–11.

Craig 2012

Craig T, Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *The World Allergy Organization journal* 2012 5(12):182–99

Czaller 2010

Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):44–9.

EMA 2013

EMA/H/C/002200. Wycofanie wniosku o dopuszczenie do obrotu dotyczącego produktu Kalbitor (ekalantyd)

dostępne online pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Medicine_QA/2011/11/WC500117944.pdf

data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013 r.

FDA 2013

Orphan Drug Designations and Approvals. Dostępne online pod adresem

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=067592

Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013

Göring 1998

Göring H-D, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, i in. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt*. 1998;49(2):114–22.

GUS 2012

Mały rocznik statystyczny Polski 2012. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2012.

Dostępne online pod adresem:

http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/oz_maly_rocznik_statystyczny_2012.pdf

Data ostatniego dostępu: 25 lipca 2013r.

HAS 2009

Commission De La Transparence Avis 8 juillet 2009. BERINERT 500U, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion. Boîte de 1, code CIP : 574 596-3

Dostępne online pod adresem:

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/berinert_-_ct-6744.pdf

Data ostatniego dostępu: 27 września 2013 r.

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

- Katellaris 2012** Katellaris C. Smith W., Mullins R., Gillis D. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE).
- Kreutz 2009** Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion*. 2009;49(9):1987–95.
- Longhurst 2012** Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379(9814):474-81.
- Martinez-Saguer 2010** Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):131.e1–7.
- MSRP 27/02/2008** Dz.U. 2008 nr 45 poz. 271. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 27 lutego 2008 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Prawo farmaceutyczne. Dostępne online pod adresem:
<http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20080450271>
Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2013 r.
- Muszyńska 2008** Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy - patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek* 2008; 90–93.
- Muszyńska 2008a** Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol Merk. Lek*. 2008; 94–96.
- MZ 26/08/2013** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykażu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. Dz.U.13.31
Dostępne on-line pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=31>
Data ostatniego dostępu 27 września 2013 r.
- NFZ 10/05/2012** Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostępne online pod adresem:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>
Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013 r.
- Nowicki 2012** Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2012; 1999-2003.
- Obtułowicz 2000** Obtułowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M, et al.: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. *Central Europ J Immunol* 2000, 25 (1): 7-10.
- Obtułowicz 2005** Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXII* 2005.
- Prematta 2009** Prematta M, Kemp J, Gibbs J, Mende C, Rhoads C, Craig T. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angioedema attacks. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 2009; 30 (5): 506–11.
- Prematta 2012** Prematta M, Bewtra A, Levy R, Wasserman R, Jacobson K, Machnig T, Craig T Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor

- treatment of hereditary angioedema attacks. *Advances in therapy* 2012; 29(10):913–22
- RP AOTM 24/06/2013** Komunikat - 17 posiedzenie Rady Przejrzystości.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=737>
Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013 r.
- WE nr 141/2000** Rozporządzenie (WE) 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16.12.1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych
Dostępne online pod adresem:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:15:05:32000R0141:PL:PDF>
Data ostatniego dostępu: 12 maja 2013 r.
- Zanichelli 2011** Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011;66: 192–196.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Opis komparatora Ruconest[®] (konestat alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 3 maja 2013 roku (*ChPL Ruconest 2013*).

3.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Pharming Group N.V., Darwinweg 24, NL-2333 CR LEIDEN.

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

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 28 października 2010

3.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: C1-inhibitor.

3.1.3 Kod ATC

jeszcze nie przydzielony

3.1.4 Dostępne preparaty

Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

3.1.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Białko osocza C1INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza *in vivo*. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego.

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1INH.

C1INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe *in vitro*: aktywowane

C1, kallikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1INH pochodzącego z osocza ludzkiego.

Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE na poziomie aktywności C1INH w surowicy powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

Wydalenie

Nie zachodzi wydalenie, ponieważ konestat alfa jest usuwany z krążenia w drodze endocytozy pobudzanej przez receptory, po której następuje całkowita hydroliza/rozpad w wątrobie

3.1.6 Wskazania

Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

3.1.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ruconest należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Produkt leczniczy Ruconest powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia.

Pacjentom, którzy wcześniej nie otrzymywali produktu leczniczego Ruconest, należy wykonać test na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruconest.

Dawkowanie

- Dorośli o masie ciała do 84 kg: Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.
- Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej: Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 j./kg masy ciała do 4200 j.).

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

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

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

$$\text{objętość do podania [ml]} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times 50 \left[\frac{\text{j}}{\text{kg}} \right]}{150 \frac{\text{j}}{\text{ml}}} = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{3}$$

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ruconest u dzieci w wieku od 0 do 12 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

3.1.8 Przeciwwskazania

- Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika z zastosowaniem atestowanego testu do wykrywania przeciwciała IgE przeciwko naskórkowi królika, np. system ImmunoCap, Phadia, Szwecja. Tylko pacjenci z ujemnym wynikiem tego testu mogą być leczeni produktem Ruconest.

Badanie na obecność przeciwciał IgE należy powtarzać raz w roku lub po 10-krotnym podaniu leku, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze.

Tak jak w przypadku każdego dożylnie podawanego produktu leczniczego zawierającego białko nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości.

Przez cały okres podawania leku należy dokładnie monitorować stan pacjenta i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza.

W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie.

Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe pomiędzy mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie.

3.1.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produkt leczniczy Ruconest nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyść wynikająca z leczenia przewyższa możliwe ryzyko.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest na płodność męską i żeńską.

3.1.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest i tPA.

3.1.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i znanych działań niepożądanych produktu leczniczego Ruconest nie oczekuje się wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak po podaniu produktu leczniczego Ruconest zgłaszano bóle głowy i zawroty głowy, które mogą również być wynikiem ataku HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy lub zawroty głowy.

3.1.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Na chwilę powstawania niniejszego opracowania preparat Ruconest (konestat alfa) jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych i dostępny dla świadczeniobiorców za odpłatnością ryczałtową (MZ 26/08/2013).

Należy podkreślić, że z uwagi na wskazanie rejestracyjne (do stosowania jedynie u chorych dorosłych) oraz dostępne informacje dotyczące bezpieczeństwa leku (potencjalny niekorzystny wpływ na reprodukcję zwierząt), w chwili obecnej w warunkach polskich dla dzieci oraz kobiet w ciąży nie jest dostępna refundacja inhibitorów C1-esterazy (ChPL Ruconest 2013).

3.2 Status refundacyjny leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym

Tabela 11. Leki stosowane w we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym (HAE) oraz ich status refundacyjny (MZ 26/08/2013).

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
konestat alfa	Ruconest	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa	ryczałt
ekalantyd	Kalbitor	-	brak rejestracji i refundacji
ikatybant	Firazyr	-	brak refundacji

3.3 Spis tabel

<i>Tabela 1. Klasyfikacja wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (Muszyńska 2008, zmodyfikowane).</i>	8
<i>Tabela 2. Lokalizacja napadów HAE (Craig 2011).</i>	12
<i>Tabela 3. Manifestacja HAE (Göring 1998).</i>	12
<i>Tabela 4. Liczby i odsetki napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani.</i>	14
<i>Tabela 5. Częstości występowania poszczególnych objawów prodromalnych, w zależności od miejsca występowania ataków HAE (Permatta 2012, zmodyfikowane).</i>	15
<i>Tabela 6. Postępowanie w ostrym ataku HAE (Bowen 2010).</i>	19
<i>Tabela 7. Leki stosowane w ostrym ataku HAE (Muszyńska 2008a, zmodyfikowane).</i>	19
<i>Tabela 8. Profilaktyka długoterminowa ataków HAE (Bowen 2010).</i>	21
<i>Tabela 9. Podstawowe informacje o potencjalnych komparatorach leku Berinert w leczeniu ostrych ataków HAE.</i>	37
<i>Tabela 10. Szczegółowe dane dotyczące refundacji konestatu alfa (MZ 26/08/2013).</i>	41
<i>Tabela 11. Leki stosowane w we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym(HAE) oraz ich status refundacyjny (MZ 26/08/2013).</i>	59

3.4 Spis wykresów

<i>Wykres 1. Szlak kininogenezy oraz miejsca uchwytu leków stosowanych w HAE.....</i>	<i>10</i>
<i>Wykres 2. Algorytm diagnostyczny do stosowania u chorych z podejrzeniem HAE (Bowen 2010).</i>	<i>17</i>