

Analiza Problemu Decyzyjnego

TAKHZYRO (lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 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]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 marca 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ICD-10: D84.1)	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.3 Rozpoznanie	20
2.4 Obraz kliniczny.....	25
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	35
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	38
2.10 Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.....	40
2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej	47
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe	48
2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	49
2.10.1.2.1 <i>European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)</i>	49
2.10.1.2.2 <i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI)</i>	50
2.10.1.2.3 <i>Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)</i>	51
2.10.1.2.4 <i>German Association of Scientific Medical Societies (GASMS)</i>	52
2.10.1.2.5 <i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)</i>	53
2.10.1.2.6 <i>Międzynarodowy konsensus ekspertów</i>	54
2.10.1.2.7 <i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</i>	54
2.10.1.2.8 <i>French National Center for Angioedema (FNCA)</i>	55
2.10.1.2.9 <i>United Kingdom Consensus</i>	56

2.10.1.2.10	<i>National Management Guidelines (NMG)</i>	56
2.10.1.2.11	<i>Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG)</i>	57
2.10.1.2.12	<i>Japanese Association for Complement Research (JACR)</i>	58
2.10.1.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	59
3	Wybór populacji docelowej	61
4	Liczebność populacji docelowej	62
5	Opis ocenianej interwencji – TAKHZYRO® (lanadelumab)	64
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	65
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	69
6	Rekomendacje agencji HTA	70
6.1	Rekomendacje AOTMiT	70
6.2	Rekomendacje zagraniczne	70
7	Dobór komparatorów	75
8	Dobór punktów końcowych	80
9	Zakres analiz	82
9.1	Analiza kliniczna	82
9.2	Analiza ekonomiczna	83
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	84
10	Załączniki	86
10.1	Wytyczne praktyki klinicznej – część zaleceń dotycząca wskazania innego niż rutynowe leczenie nawracających napadów HAE	86
10.1.1	Wytyczne kliniczne krajowe	86
10.1.2	Wytyczne kliniczne zagraniczne	87
10.1.2.1	European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)	87
10.1.2.2	Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI)	88
10.1.2.3	Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)	89
10.1.2.4	German Association of Scientific Medical Societies (GASMS)	90
10.1.2.5	World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)	92
10.1.2.6	Międzynarodowy konsensus ekspertów	93
10.1.2.7	<i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</i>	94

10.1.2.8	French National Center for Angioedema (FNCA)	95
10.1.2.9	United Kingdom Consensus	95
10.1.2.10	National Management Guidelines (NMG).....	96
10.1.2.11	Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG).....	96
10.1.2.12	Japanese Association for Complement Research (JACR).....	98
10.1.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	99
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.....	102
10.3	Wnioskowany program lekowy	104
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	106
Spis Tabel		107
Spis Wykresów		109
Piśmiennictwo		110

Wykaz skrótów

AAE-ACE-I	Nabyty obrzęk naczynioruchowy indukowany ACE-I (z ang. <i>Acquired Angioedema Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AAE-C1-INH	Nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH (z ang. <i>Acquired Angioedema C1-inhibitor</i>)
AAE-IH	Obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
AAE-InH	Idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Non-Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
AAS	<i>Angioedema Activity Score</i>
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas kaolinowo-kefalinowy (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASCIA	<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
C1-INH	inhibitor C1 esterazy (z ang. <i>C1-esterase Inhibitor protein</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHAN	<i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CM UJ	Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
EACA	Kwas epsilon-aminokapronowy (z ang. <i>Epsilon-Aminocapronic-Acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Level</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFP	Świeżo mrożone osocze (z ang. <i>Fresh Frozen Plasma</i>)
FNCA	<i>French National Center for Angioedema</i>
GASMS	<i>German Association of Scientific Medical Societies'</i>

GKS	Glikokortykosteroidy
HAARP	<i>HAE Attack Assessment and Reporting Procedures</i>
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
HAE-ANG	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu angiopoetyny 1
HAE-C1-INH	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-INH
HAE-FXII	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją czynnika XII
HAE-I	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ I
HAE-II	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z obniżoną aktywnością C1-INH, typ II
HAE-nC1-INH	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym C1-INH
HAE-PLG	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu plazminogenu
HAE-UNK	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu
HAIWG	<i>Hereditary Angioedema International Working Group</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalised Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JACR	<i>Japanese Association for Complement Research</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LoE	Poziom (jakość) dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMG	<i>National Management Guidelines</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pdC1-INH	Osoczo pochodny koncentrat C1-INH
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
rhC1-INH	Rekombinowany koncentrat C1-INH (z ang. <i>Recombinant Human C1-Inhibitor</i>)
SDP	Osocze inaktywowane (z ang. <i>Solvent Detergent-treated Plasma</i>)

SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoR	Siła rekomendacji (z ang. <i>Strength of Recommendation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USHAA	<i>US Hereditary Angioedema Association</i>
WAO/EAACI	<i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Analiza problemu decyzyjnego ma na celu zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach proponowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *hereditary angioedema*, HAE) (ICD-10: D84.1) jest chorobą autosomalną dominującą, u której podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1-INH). W większości przypadków stwierdza się rodzinne występowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, należy jednak pamiętać, że u 20-25% chorych mutacja występuje *de novo*.

Choroba ta zaliczana jest do grona chorób rzadkich. Częstość występowania HAE na świecie szacuje się na 1:50 000. Najczęściej ujawniającą się postacią HAE jest typ I (około 85% wszystkich przypadków). Spośród odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury danych odnoszących się do polskich pacjentów, najwięcej publikacji poświęcono pacjentom z Polskiego Rejestru Pacjentów

z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr ten nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE w Polsce. Ponadto duża liczba chorych nie jest w ogóle objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. Szacuje się, że w Polsce liczebność chorych z HAE mieści się w granicach 800 – 4 000 przypadków.

Obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów: obwodowego obrzęku skóry, obrzęku żołądkowo-jelitowego lub obrzęku górnych dróg oddechowych, który wiąże się z najwyższą śmiertelnością (30-40%). Szacuje się, że około 50% pacjentów doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani. Typowo pierwsze objawy pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu < 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7-14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożoną długoterminową profilaktyką mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego można podzielić na leczenie stosowane w ostrym ataku HAE („na żądanie”) oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE. Leczenie stosowane w ostrym ataku HAE uwarunkowane jest jego

lokalizacją oraz nasileniem objawów. Zwykle obejmuje suplementację inhibitorem C1 esteraazy (C1-INH) lub hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie swoistego receptora bradykininy typu 2 (B₂R).

W leczeniu zapobiegawczym wyróżnia się leczenie krótkoterminowe stosowane u chorych poddawanych zabiegom związanym z uciskiem lub naruszającym ciągłość górnego odcinka przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych (przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym) oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze stosowane długoterminowo. Wdrożenie terapii długoterminowej powinno być rozważone u chorych z nawracającymi ciężkimi atakami, w tym częstym występowaniem ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną) i wymagających w konsekwencji podania leku ratunkowego, co istotnie wpływa na jakość życia chorych.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi jak i zagranicznymi, w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego stosowany jest osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH), natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenia antyfibrynolitycznego. Lanadelumab jest wymieniany wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego tylko w najnowszych wytycznych. W Polsce spośród leków stanowiących osoczopochodny koncentrat C1-INH finansowaniem ze środków publicznych objęty jest wyłącznie Berinert®, jednak może być on podawany jedynie w ramach leczenia „na żądanie” lub w ramach profilaktyki krótkoterminowej. Z kolei spośród androgenów i leków antyfibrynolitycznych wymienianych w wytycznych do stosowania na terenie Polski dopuszczone są wyłącznie preparaty zawierające danazol oraz kwas traneksa-

mowy, jednak nie są one zarejestrowane ani finansowane w leczeniu HAE. W polskich warunkach zatem zastosowanie androgenów lub leczenia antyfibrynolitycznego miałyby charakter postępowania poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*)

W związku z powyższym właściwy komparator dla ocenianej interwencji stanowić będzie brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Oceniana interwencja

Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, które hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej, odpowiedzialnej za występowanie ataków obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE. Badania kliniczne wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji i wysoką skuteczność w zakresie redukcji częstości ataków HAE. Ponadto sposób podania produktu leczniczego (podanie podskórne co dwa tygodnie) umożliwia samodzielną aplikację preparatu przez chorych.

Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych 23 sierpnia 2018 r., a w Unii Europejskiej 22 listopada 2018 r. W Stanach Zjednoczonych lek ten uzyskał status „*breakthrough therapy*” nadawany terapiom stosowanym w leczeniu najpoważniejszych schorzeń, co do których na podstawie wstępnych dowodów naukowych istnieją przesłanki wskazujące na ich wyższość nad obecnie stosowanym leczeniem w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Lek ten uzyskał status leku sierocego zarówno na terenie Unii Europejskiej, jak i Stanów Zjednoczonych.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych). Lanadelumab nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych ataków HAE.

Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazania rejestracyjnego i ukierunkowane są na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym częstych ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną), wymagających podania leku ratunkowego. Zapis o udokumentowaniu zastosowania leczenia ratunkowego dodatkowo obiektywizuje kryteria włączenia.



Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Takhzyro® stosowanego w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracającym atakom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w ramach proponowanego programu lekowego. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących lanadelumabu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- Populacja (P. z ang. **Population**) – chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku

≥12 lat; [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości. Następnie poszukiwano wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie [REDACTED]
 [REDACTED]);

- Interwencja (I. z ang. **Intervention**) - lanadelumab stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL; dawka początkowa 300 mg co 2 tygodnie s.c. (e2w) lub co 4 tygodnie s.c. (e4w);
- Komparatory (C. z ang. **Comparison**) – brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo;
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. **Outcomes**) - przeżycie całkowite, liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie, chorzy bez ataków HAE, liczba

dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku, liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. *high-morbidity attacks*); jakość życia, bezpieczeństwo;

- Rodzaj włączonych badań (S. z ang **Study design**) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.

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

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianą interwencją (lanadelumab) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Takhzyro® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego

do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r, należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu lecznego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- **Istniejący**, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Takhzyro® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
- **Nowy**, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Takhzyro® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do profilaktyki z zastosowaniem lanadelumabu. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń

ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**



1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach proponowanego programu lekowego (opis wnioskowanego programu zamieszczono w załączniku 10.3).

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *hereditary angioedema*, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego (Nowicki 2018). Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich (Orphanet 2019).

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

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

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

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

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

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

2.2 Etiologia i patofizjologia

Dziedziczenie

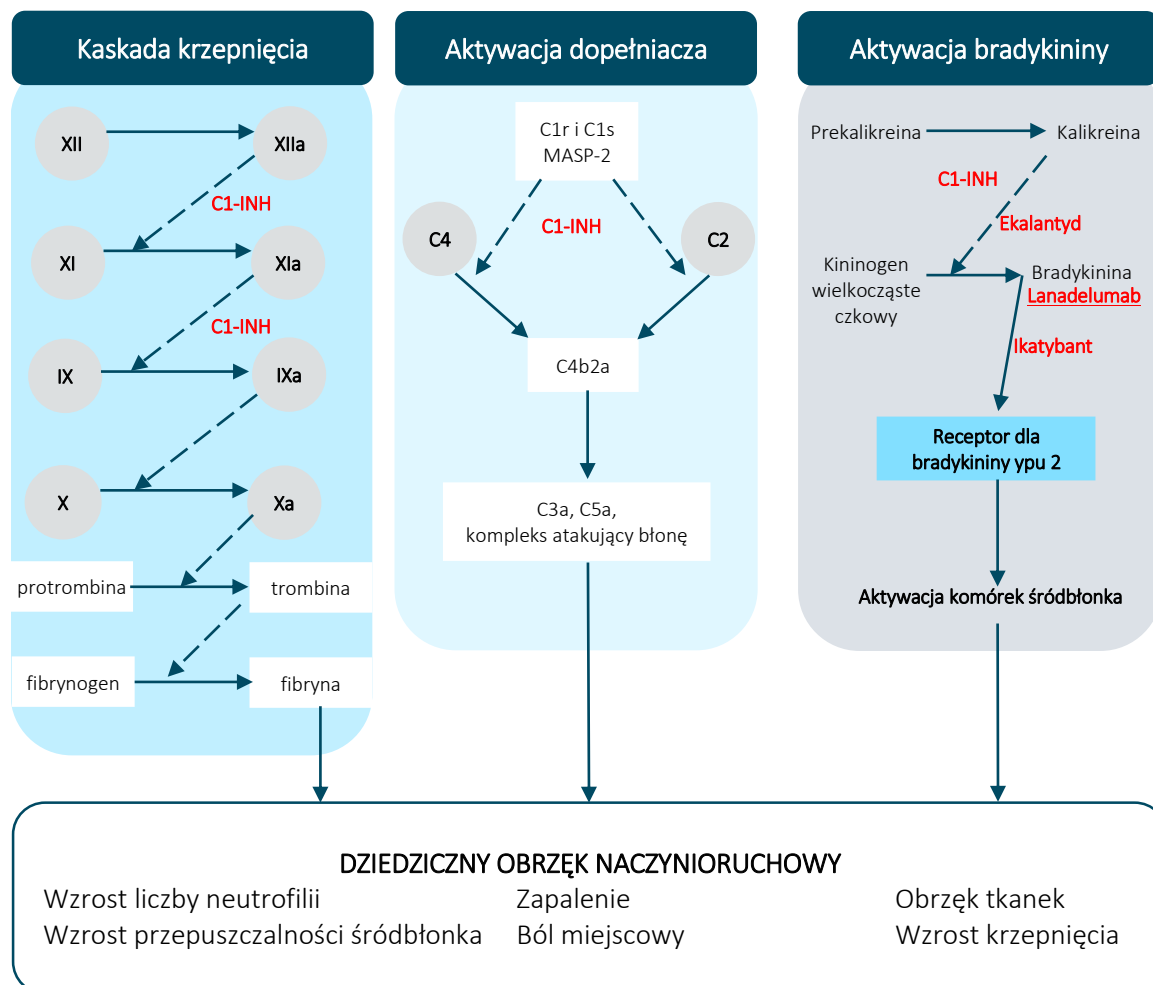
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą autosomalną dominującą, u której podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1-INH) zlokalizowanego na chromosomie 11 (Muszyńska 2008). W większości przypadków stwierdza się rodzinne występowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, należy jednak pamiętać, że u 20-25% chorych mutacja występuje *de novo* (Porębski 2018). Prawie wszyscy chorzy są heterozygotami pod względem omawianej mutacji, jednak w literaturze opisywano przypadki pacjentów homozygotycznych. Najczęściej występuje mutacja pojedynczej pary zasad (80%) (Porębski 2018). W HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH podłoże genetyczne nie jest do końca poznane. W przypadku HAE z mutacją czynnika XII wykazano, że jedna z mutacji związana z tym typem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odpowiada za utratę miejsca glikozylacji czynnika Hagemana, co doprowadza do ułatwionej aktywacji czynnika. Taki zmutowany czynnik XII jest podatny na działanie plazminy doprowadzając do nadmiernej aktywacji szlaku kalikreina-kininy i generacji bradykininy (Porębski 2018).

Biologiczna rola inhibitora C1

U podłoża HAE leży brak białka C1-INH (z ang. *C1 esterase inhibitor protein*), które stanowi kluczowy punkt we wczesnej aktywacji dopełniacza. Ponadto, białko C1-INH odpowiada za regulację funkcjonowania czynnika XII, kalikreiny, czynnika XI oraz plazminy (Fouche 2014). Brak inhibitora C1 lub jego nieprawidłowa funkcja powodują niekontrolowaną aktywację układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy. Aktywacja tych układów odpowiada za zwiększoną przepuszczalność naczyń, a tym samym za charakterystyczne dla choroby objawy: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha oraz epizody obrzęku górnych dróg oddechowych, stanowiących stan zagrożenia życia (Muszyńska 2008, Lumry 2013).

Za zwiększoną przepuszczalność naczyń w HAE początkowo odpowiada bradykinina, która doprowadza do utraty łączności pomiędzy komórkami nabłonka naczyń krwionośnych w wyniku fosforylacji kadheryn (Lumry 2013). Wykres poniżej przedstawia zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wraz z zaznaczeniem miejsca działania technologii medycznych stosowanych w terapii HAE.

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



Oceniana interwencja, Takhzyro® (lanadelumab), stanowi przeciwciało monoklonalne hamujące proteolityczną kalikreinę osoczną, przez co dochodzi do zahamowania proteolizy kinogenu o dużej masie cząsteczkowej i zmniejszenia produkcji bradykininy, co przeciwdziała powstawaniu obrzęku naczynioruchowego (ChPL Takhzyro 2019).

Typy obrzęku naczynioruchowego

Wyróżniamy trzy typy HAE:

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia C1-inhibitora, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny; 85% wszystkich przypadków;
- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I;
U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu SERPING1.
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII zlokalizowanego na chromosomie 5 (dziedziczenie autosomalne dominujące); ponadto, w tym typie HAE stwierdza się obecność mutacji angiopoetyny 1 (HAE-ANG), plazminogenu (HAE-PLG); mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany; Najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczynioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i GKS; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) (Lumry 2013, Porębski 2018, Nowicki 2018).

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

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

Wśród nabytych obrzęków naczyniopochoдных wyróżnia się również grupę schorzeń związanych z niedoborem inhibitora C1, występujących bez wywiadu rodzinnego (AAE-C1-INH) oraz grupę obrzęków związanych z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (AAE-ACE-I) (Porębski 2018). W tabeli poniżej podsumowano klasyfikację obrzęków naczynioruchowych.

Tabela 3. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych (Porębski 2018).

Obrzęk naczynioruchowy	Mechanizm	Charakterystyka
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. <i>hereditary angioedema</i>)	z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH)	ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ I (HAE-I)
		z obniżoną aktywnością C1-INH, typ II (HAE-II)
	z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH)	z mutacją genu czynnika XII (HAE-FXII)
		z mutacją genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG)
		z mutacją genu plazminogenu (HAE-PLG)
		o nieznanym podłożu (HAE-UNK)
Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>)	idiopatyczny	zależny od histaminy (AAE-IH)
	znany mechanizm	niezależny od histaminy (AAE-InH)
		z niedoboru C1-INH (AAE-C1-INH)
		indukowany ACE-I (AAE-ACE-I)

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w niniejszym opracowaniu szczegółowo omówiono głównie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynikający z niedoboru C1-INH (typ I związany ze zmniejszonym stężeniem inhibitora oraz typ II wynikający ze zmniejszonej aktywności) (ChPL Takhzyro 2019).

2.3 Rozpoznanie

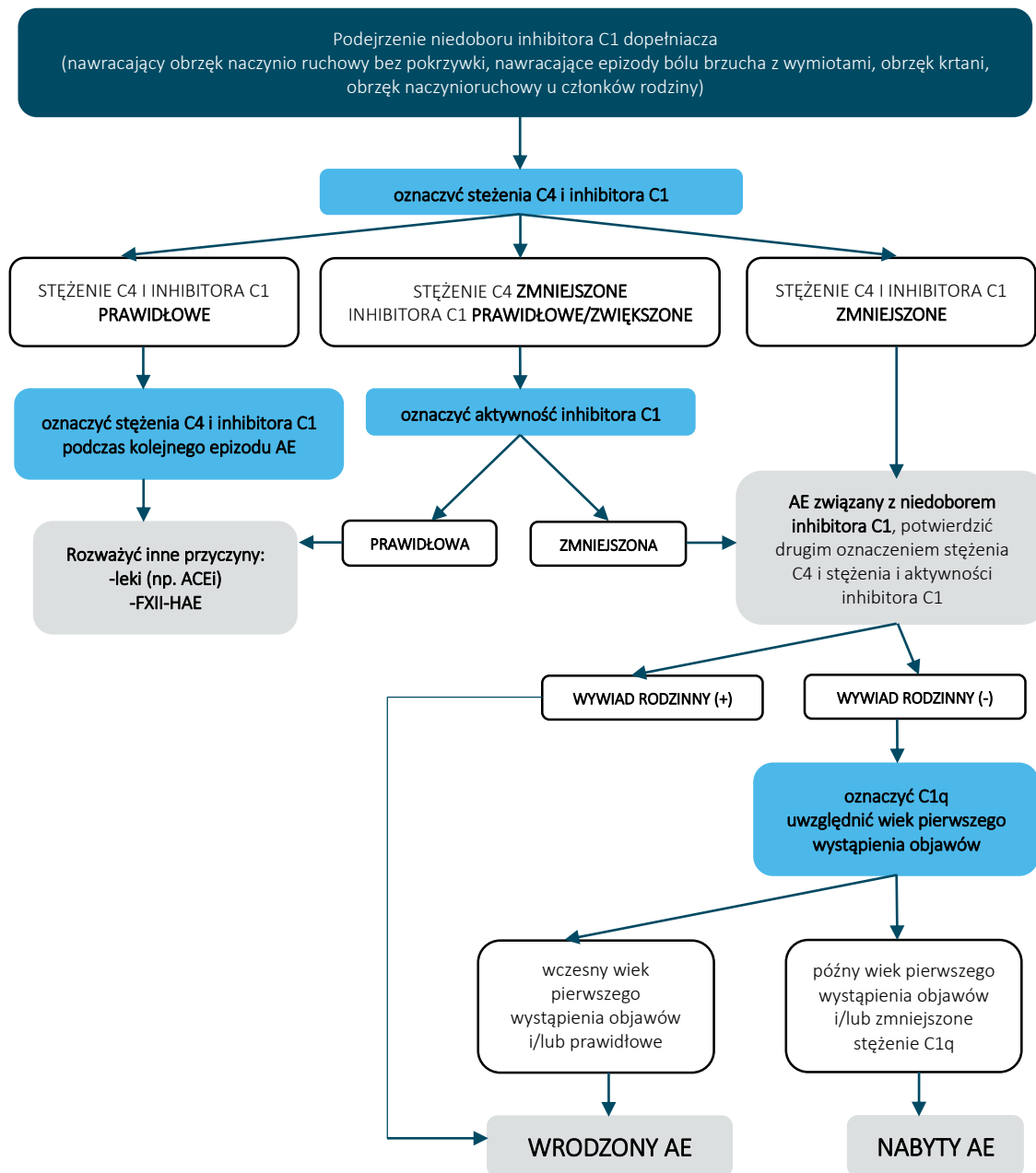
Wczesne postawienie rozpoznania oraz wdrożenie skutecznego leczenia są kluczowymi elementami postępowania, ponieważ ataki HAE nierzadko stanowią zagrożenie dla życia (np. obrzęk krtani). Pomimo zaawansowanych narzędzi diagnostycznych rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy (Bernstein 2018, Lumry 2013).

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego opiera się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym oraz wynikach badań laboratoryjnych. Istotnym elementem pomagającym w różnicowaniu postaci obrzęku jest brak poprawy po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów (GKS) i adrenaliny u chorych z niedoborem inhibitora C1 dopełniacza (Nowicki 2018).

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

Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego (Nowicki 2018).



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

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

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

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

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

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

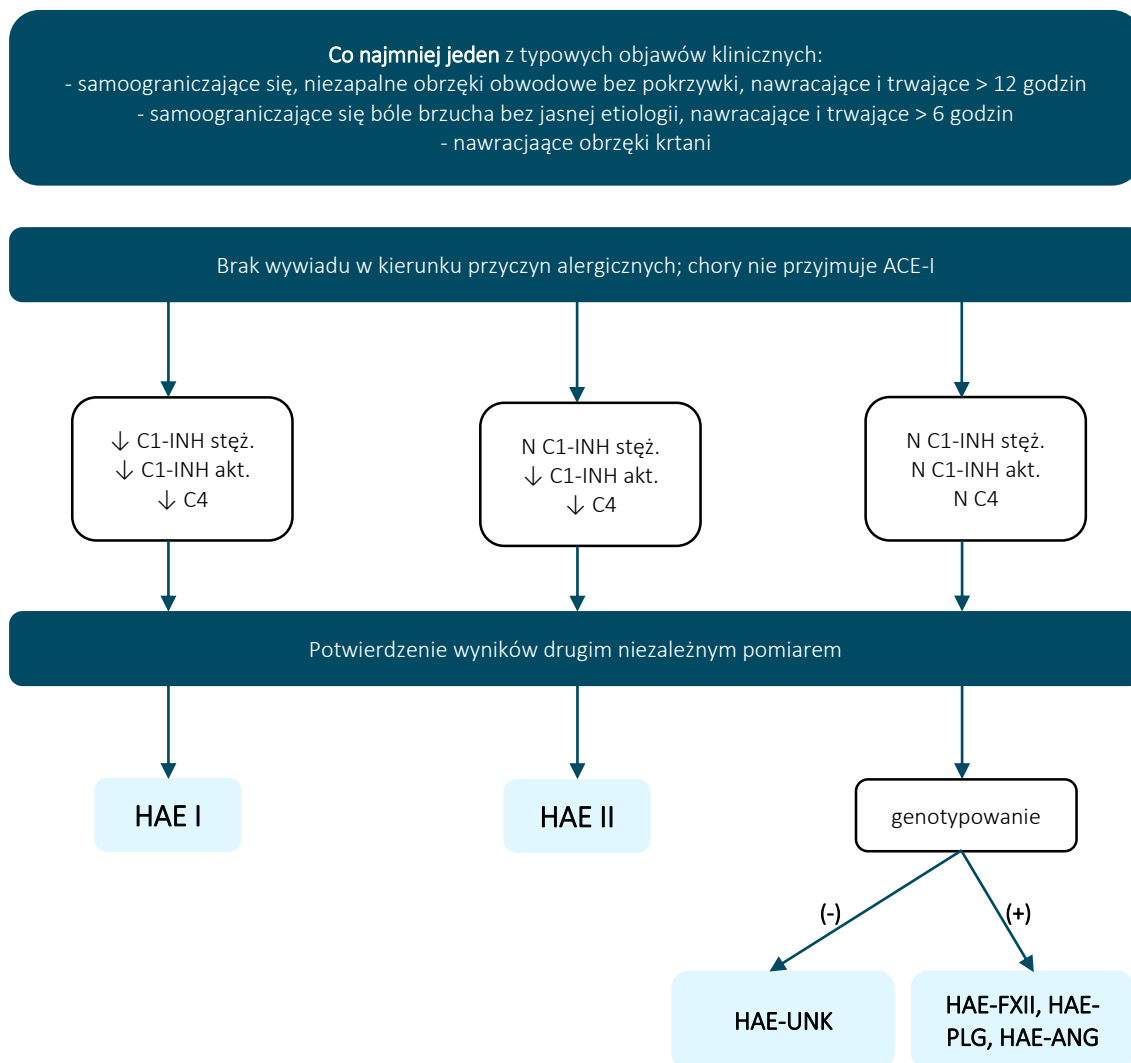
	Stężenie C4	Stężenie C1NH	Aktywność C1-INH	Stężenie C1q
HAE typ I	↓	↓	↓	N
HAE typ II	↓	N/↑	↓	N
HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH	N	N	N	N
Nabyty niedobór C1-INH	↓	↓	↓	↓
Obrzęk naczynioruchowy wywołany ACEi	N	N	N	N
Obrzęk naczynioruchowy idiopatyczny	N	N	N	N

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

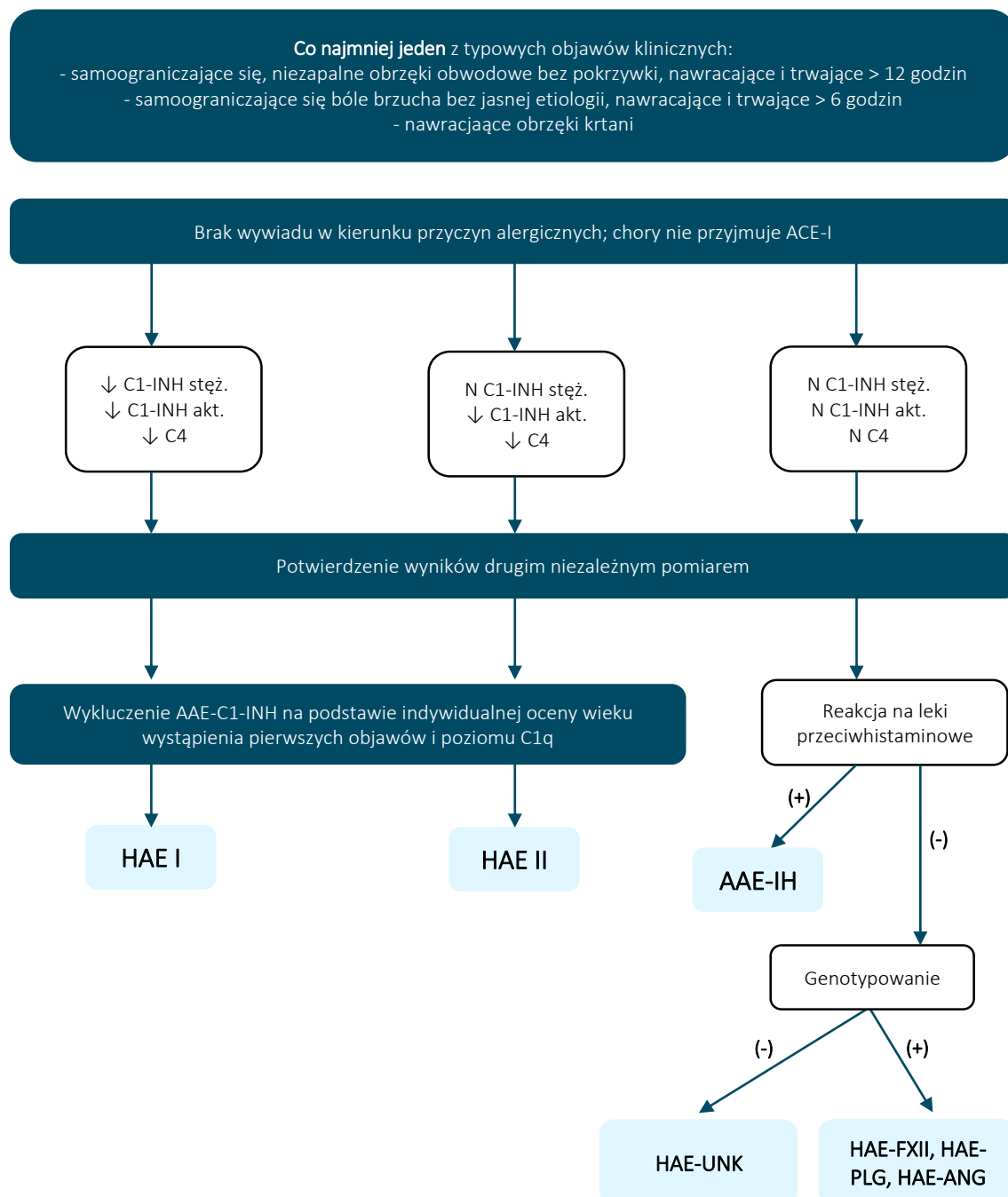
Autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego zwracają uwagę na możliwość różnicowania rozpoznania poszczególnych typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z uwzględnieniem

wywiadu rodzinnego w procesie diagnostycznym (Porębski 2018). Wykres poniżej przedstawia ścieżkę postępowania z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym.

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



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



W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę różę lub zapalenie tkanki podskórnej twarzy, obrzęk limfatyczny, ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, półpasiec, zespół Melkerssona i Rosenthala, chorobę Crohna jamy ustnej i warg, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół żyły głównej górnej oraz choroby przebiegające z objawami ostrego brzucha (*Nowicki 2018*).

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

- HAE-C1INH – rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 25% chorych, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 47%;
- Pierwszy atak HAE – rozpoznanie w ciągu 1 roku u 28,1%, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 28,2% pacjentów;
- HAE typu III – rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 19% pacjentów, rozpoznanie w ciągu ≥ 10 lat u około 57% chorych (*Banerji 2018a*).

2.4 Obraz kliniczny

Obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów. Typowo pierwsze ataki pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Uważa się, że pierwsze oznaki choroby odnotowuje się średnio około 11 roku życia, przy czym około 50% chorych doświadcza pierwszego ataku HAE przed 10 rż. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu < 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7-14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym nawracających ataków HAE mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat (*Lumry 2013*).

Najczęściej obserwuje się:

- **obwodowy obrzęk skóry** – dotyczący powiek, warg, języka, rąk, stóp, pośladków, moszny. Obrzęk ma zazwyczaj postać pojedynczego, dobrze odgraniczzonego ogniska. Rzadziej spotyka się kilka zmian o małych rozmiarach. W miejscu wystąpienia obrzęku skóra zazwyczaj jest biała, niekiedy może pojawić się rumień przypominający kształtem serpentynę, bez świądu.

Zmianom skórnyom nierzadko towarzyszy ból. Obrzęk utrzymuje się średnio około 8-72 h, a następnie samoistnie ustępuje. Nawroty często pojawiają się w tych samych miejscach, dlatego skóra może ulec tam rozciągnięciu i utracić elastyczność;

- **obrzęk żołądkowo-jelitowy** – dotyczy 70-80% chorych, często współwystępuje ze zmianami skórnymi, ostry obrzęk ściany jelita może być przyczyną dolegliwości bólowych o dużym nasileniu, nudności, wymiotów lub biegunki. Niekiedy ostry ból brzucha jest jedynym objawem obrzęku naczynioruchowego i przypomina ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej. W ciężkich atakach HAE może dojść do wstrząsu hipowolemicznego wynikającego z utraty płynów, wynaczynienia krwi i poszerzenia naczyń krwionośnych;
- **obrzęk górnych dróg oddechowych** – rzadkim, ale poważnym w skutkach objawem jest obrzęk krtani, stanowiący 1% przypadków ataków HAE. Należy jednak zwrócić uwagę, że około 50% pacjentów doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani. Śmiertelność wynikająca z powyższego stanu wynosi 30%. U dzieci często objawy obrzęku krtani mogą zostać mylnie rozpoznane jako atak astmy lub zapalenie nagłośni, należy jednak zwrócić uwagę na to, że leczenie standardowymi terapiami w przypadku tych rozpoznań (np. lekami antyhistaminowymi, GKS lub efedryną) będzie nieskuteczne w HAE. Obrzęk krtani będzie manifestował się najczęściej chrypką, obniżeniem tonu głosu, uczuciem ucisku w gardle oraz dysfagią. Zaawansowany obrzęk może doprowadzić do całkowitej afonii oraz ataku paniki;
- **inne** – wśród mniej powszechnych objawów HAE wyróżnia się zaburzenia neurologiczne, płucne, nerkowe, dróg moczowych oraz mięśniowo-szkieletowe. Odnotowuje się występowanie ciężkich bólów głowy wraz z zaburzeniami widzenia, równowagi i dezorientacją. Część chorych skarży się na bóle w klatce piersiowej, płytki oddech i znaczny ból podczas połykania pokarmów. Zaburzenia w drogach moczowych wynikają z trudności z oddawaniem moczu, bólem podczas mikcji oraz skurczem mięśniówki pęcherza moczowego (Nowicki 2018, Lumry 2013).

Początek objawów w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ma miejsce zwykle między 20-30 rokiem życia (Nowicki 2018).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ataków HAE (typu I) (Banerji 2018a).

Tabela 5. Częstość występowania ataków HAE (Banerji 2018a).

Liczba ataków	≥ 1 atak/tydz.	≥ 1 atak/mies. (ale mniej niż 1 atak/tydz.)	< 1 atak/mies.
Odsetek chorych	25%	48%	26%

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego wśród pacjentów z rozpoznaniem HAE z niedoborem C1-INH oraz z HAE i prawidłowym stężeniem C1-INH. Poniższe dane zostały przedstawione dla wyników uzyskanych w 2015 roku (*Banerji 2018a*).

Tabela 6. Częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego (*Banerji 2018a*).

Rozpoznanie	2-3 / tydz.	1 / tydz.	2-3 / mies.	1 / mies.	1 / 2-3 mies.	< 1 / 6 mies.
HAE-C1INH	9,5%	11%	19%	12%	14,9%	33,9%
HAE-nC1INH	42%	16%	11%	15,9%	bd.	11%

HAE-C1INH dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora C1;
HAE-nC1INH dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1;
Powyższe dane zostały odczytane z wykresu.

W niektórych przypadkach można zidentyfikować czynnik, który predysponuje do ataku HAE. Należy jednak pamiętać, że ataki mogą pojawiać się niezależnie od ekspozycji na potencjalne czynniki. Wśród znanych czynników ryzyka mogących wywołać epizod HAE wyróżnia się:

- ekspozycję na niską temperaturę,
- uraz,
- przedłużoną pozycję siedzącą lub stojącą,
- ekspozycję na konkretne składniki odżywcze lub leki (np. ACEi, środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, hormonalna terapia zastępcza),
- ekspozycję na czynniki chemiczne,
- zakażenie,
- stres emocjonalny (*Lumry 2013*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia (*Nowicki 2018*).

Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych (*EPAR 2018, EPAR 2018a*).

U pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie (EPAR 2018). Szacuje się, że u conajmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby obejmującego krtań i zagrażającego życiu. Śmiertelność wynikająca z nieleczzonego ataku HAE obejmującego krtań wynosi około 30 – 40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych w porównaniu do zdiagnozowanych (EPAR 2018a).

2.6 Epidemiologia

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności, zachorowalności i umieralności ściśle dotyczących wnioskowanej populacji docelowej dla produktu leczniczego TAKHZYRO®. Odnalezione dane epidemiologiczne odnoszące się do populacji chorych na HAE zebrano poniżej.

Świat

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy do chorób rzadkich, a częstość występowania na świecie szacuje się na 1:50 000 (Lumry 2013). Najczęściej występującą postacią HAE jest typ I, stanowiący około 85% wszystkich przypadków HAE. Typ II HAE występuje u około 15% chorych (Orphanet 2011, Lumry 2013). Inne źródła podają, że częstość występowania HAE waha się od 1,09:100 000 do 1,51:100 000 (HAIWG 2014, Zanichelli 2017).

Europa

Zgodnie z danymi europejskimi oszacowana częstość występowania HAE-C1-INH mieści się w granicach od 1,07:100 000 mieszkańców do 1,54:100 000 mieszkańców. W poniższej tabeli zestawiono dane literaturowe dotyczące rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.

Tabela 7. Rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.

Państwo	Rok	Rozpowszechnienie (prevalence)	Źródło
Norwegia	1999	1,5/100 000 (1/67 000)	Stray-Pedersen 2000 za Aygören-Pürsün 2018
Hiszpania	2001	1,09/100 000	Roche 2005
Dania	2009	1,41/100 000	Bygum 2009
Szwecja	2011	1,54/100 000	Nordenfelt 2016
		1,52/100 000* (1/66 000)	Nordenfelt 2014

Państwo	Rok	Rozpowszechnienie (<i>prevalence</i>)	Źródło
Grecja	2012	1,07/100 000 (1/93 235)	<i>Psarros 2014 za Aygören-Pürsün 2018</i>
Włochy	2013	1,54/100 000	<i>Zanichelli 2015</i>
Słowenia ¹	bd.	0,95/100 000* (1/105 000)	<i>Rijavec 2013</i>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ wyłącznie pacjenci objawowi.

Polska

Za Analizę Weryfikacyjną wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert® w 2013 roku odnotowano, że według szacunków Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym w Polsce liczebność chorych z HAE mieści się w granicach 800 – 4 000 przypadków (*AWA Berinert 2013*). Z kolei w Analizie Weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr® wskazano, że w Polsce zdiagnozowanych i leczonych jest około 240 osób, z około 100 rodzin (*AWA Firazyr 2015*).

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

Tabela 8. Liczba chorych na HAE w Polsce.

Źródło	Rok	Liczba chorych	Liczba chorych < 18 lat
<i>Obtułowicz 2002</i>	2002	55 ¹ osób, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • HAE typu I: 53 osoby • HAE typu II: 2 osoby 	bd.
<i>Obtułowicz 2005</i>	2005	102 ¹ osób z 41 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • HAE typu I: 96 osób • HAE typu II: 6 osób 	bd.
<i>Nowicka 2005</i>	bd.	66 ³ osób (w tym 55 osób z 18 rodzin), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • HAE typu I: 57 osób • HAE typu II: 9 osób 	18 osób (27,27%*), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 10 osób w wieku < 12 lat

Źródło	Rok	Liczba chorych	Liczba chorych < 18 lat
<i>Obtułowicz 2006</i>	2006	około 180 ² osób 130 osób z 50 rodzin, w tym: • HAE typu I: 124 osoby • HAE typu II: 6 osób	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2008	189 ²	bd.
<i>Obtułowicz 2009</i>	2009	około 200 ² osób 180 ¹ osób z 87 rodzin, w tym: • HAE typu I: 172 osoby • HAE typu II: 8 osób	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2011	216 ^{2,4} , w tym: • HAE typu I: 204 osoby • HAE typu II: 12 osób	46 osób (21,30%)*
<i>AWA Firazyr 2015</i>	maj 2012	232 osób	około 50 osób (21,55%*)
<i>APD Firazyr 2015</i>	2012	ponad 240 osób z ponad 100 rodzin	52 osoby
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2014	302 osób	44 osób (14,57%*)
<i>Stobiecki 2016</i>		341 ¹ osób z 166 rodzin, w tym: • HAE typu I: 310 osób • HAE typu II: 31 osób	50 osób (14,66%*)
<i>Obtułowicz 2016</i>	2016	341 ¹ osób z 166 rodzin	51 osób (14,96%*)
<i>Czarnobilska 2017</i>		-	53 osób (wiek 3-18 lat), w tym: • 43 osób w wieku 3-13 lat, • 10 osób w wieku 14-18 lat

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ;

2 pacjenci z rejestru krajowego;

3 pacjenci zarejestrowani w Poradni Alergologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD;

4 wyłącznie pacjenci objawowi.

W poniższej tabeli zestawiono dane literaturowe dotyczące udziału chorych objawowych w populacji polskich pacjentów z HAE.

Tabela 9. Udział chorych objawowych wśród polskich chorych na HAE.

Źródło	Rok	Udział chorych objawowych
<i>Obtułowicz 2000</i>	-	ogółem: 93/102 (91,18%*)
<i>Obtułowicz 2002</i>	-	ogółem: 47/55 (85,45%*)
<i>Obtułowicz 2005</i>	-	ogółem: 96/102 (93,20%*)
<i>Obtułowicz 2006</i>	2006	ogółem: 121/130 (88,46%*)
<i>Obtułowicz 2009</i>	2009	ogółem: 171/180 (95,00%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2011	ogółem: 216/216 (100%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	maj 2012	ogółem: 219/232 (94,40%*)

Źródło	Rok	Udział chorych objawowych
<i>Stobiecki 2016</i>	2016	ogółem: 324/341 (95,01%*), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • HAE typu I: 295/310 (95,16%*) • HAE typu II: 29/31 (93,55%*) • dzieci: 47/50 (94,00%*)
<i>Obtułowicz 2016</i>	2016	dzieci: 41/51 (80,39%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się ze znacznym obciążeniem zarówno społecznym, jak i ekonomicznym. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione poniżej dane dotyczą przede wszystkim ogólnej populacji z diagnozą HAE, podczas gdy populację docelową dla ocenianej interwencji w niniejszym raporcie stanowią pacjenci z ciężkim przebiegiem schorzenia o dużej liczbie ataków zagrażających życiu. Wobec powyższego, należy założyć, że poniższe dane mają charakter orientacyjny, a rzeczywiste obciążenie ekonomiczne i społeczne jest znacznie wyższe.

Badanie ankietowe przeprowadzone między 2007 a 2008 r. wśród 457 chorych na HAE z USA wykazało, że roczny koszt terapii pacjentów wynosi średnio 42 000\$/os., przy czym odnotowano różnicę w wielkości wydatków w zależności od nasilenia ciężkości choroby:

- nasilenie łagodne: około 14 000\$/os.;
- nasilenie umiarkowane: około 27 000\$/os.;
- nasilenie ciężkie: około 96 000\$/os. (*Wilson 2010*)

Autorzy publikacji podkreślili, że 67% wyżej wymienionych kosztów stanowiły koszty bezpośrednie wynikające z hospitalizacji. Koszty pośrednie (np. utracone dni pracy, utrata produktywności oraz przychodu) oszacowano na około 16 000\$/os. rocznie (*Wilson 2010*). W tabeli poniżej podsumowano koszty bezpośrednie i pośrednie związane z rozpoznaniem HAE.

Tabela 10. Koszty związane rozpoznaniem HAE (*Wilson 2010*).

	Średni koszt roczny na 1 pacjenta [\$]	Całkowity koszt roczny [%]
Koszty bezpośrednie		
Całkowity koszt opieki medycznej	25 884	100
Całkowity koszt ostrego ataku	21 339	82,4

	Średni koszt roczny na 1 pacjenta [€]	Całkowity koszt roczny [%]
Pogotowie ratunkowe	2 603	10,1
Leczenie ambulatoryjne	189	0,7
Hospitalizacja	17 335	67,0
Koszty leczenia	978	3,8
Koszty leków	235	0,9
Całkowity koszt przewlekłej choroby	4 545	17,6
Rutynowe wizyty kontrolne	2 532	9,8
Koszty leków	2 013	7,8
Koszty pośrednie		
Całkowite koszty opieki medycznej	16 108	100
Całkowity koszt ostrego ataku	–	–
Koszty podróży	372	2,3
Koszty opieki pediatrycznej	71	0,4
Koszty utraconych dni w pracy	3 402	21,1
Całkowity koszt przewlekłej choroby	–	–
Redukcja produktywności	5 750	35,7
Redukcja przychodu	6 512	40,4

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Obrzęk naczynioruchowy jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. W poniższym rozdziale przedstawiono dane dla rozpoznania ICD-10 **D84**, które dotyczy „Innych niedoborów odporności”, w ramach którego uwzględnia się rozpoznanie **D84.1** – Zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1 [C1-INH] oraz **D84.0** – Defekt dotyczący funkcji antygenu-1 limfocyta [LFA-1]. Wobec powyższego poniższe informacje należy traktować z ostrożnością, mając na uwadze, że nie przedstawiają rzeczywistych danych dotyczących wyłącznie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2019 roku wydano 2 483 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 378. Liczba ta jest nieco wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2020*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	2 483	378
2018	2 496	357
2017	3 418	399
2016	2 404	259
2015	2 033	190
2014	1 673	146
2013	984	106
2012	1 264	108

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 D84 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 2 osoby, natomiast w 2019 roku nie wydano żadnego takiego orzeczenia. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 5 osób w 2018 roku, oraz 7 osob w 2019 roku. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: D 84 (ZUS 2020).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	-	-	-	-	7	-	7	-
2018	2	1	1	-	5	1	4	-
2017	2	1	1	-	6	2	4	-
2016	5	2	3	-	3	2	1	-
2015	5	2	3	-	-	-	-	-
2014	2	1	1	-	1	1	-	-
2013	2	2	-	-	-	-	-	-
2012	1	1	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi

powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 1 pierwszorazowe i 9 ponownych orzeczeń rentownych, natomiast w roku 2019 liczba takich orzeczeń wyniosła odpowiednio 2 oraz 3. Warto zauważyć, że w latach 2011-2017 nie wydano żadnego orzeczenia pierwszorazowego, ani ponownego o niezdolności do samodzielnej egzystencji (ZUS 2020).

Chorzy z rozpoznaniem ICD-10 D84 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 D84 przyznano 4 osobom, w tym 3 kobietom i 1 mężczyźnie. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 10 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2020).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	5	2	3	-
2018	4	3	1	-
2017	10	3	7	-
2016	1	1	-	-
2015	7	5	2	-
2014	4	1	3	-
2013	9	4	5	-
2012	4	3	1	-
2011	7	3	3	1

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę S52 – niedobory odporności inne niż HIV/AIDS, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem rozpoznania ICD-10 D84.1. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 (NFZ 2020).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 D84.1	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 D84.1
2018	2 906	4 513	bd.	bd.	bd.
2017	4 900	7 072	bd.	bd.	bd.
2016	5 091	7 055	3 149,85	76	239 388,6
2015	4 850	7 118	3 500,21	73	255 515,33
2014	4 185	7 500	4 544,26	bd.	bd.
2013	4 399	8 004	4 637,13	85	394 156,05

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi rzadką, ale potencjalnie niebezpieczną dla życia jednostkę chorobową wynikającą z niedoboru C1-INH (*Jindal 2017*). Przedstawione poniżej dane dotyczące jakości życia chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odnoszą się do ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem HAE. Populację docelową dla lanadelumabu w niniejszym raporcie stanowią chorzy z HAE o ciężkim przebiegu, czyli pacjenci, u których odnotowuje się częste występowanie zagrażających życiu ataków choroby. Wobec powyższego, należy założyć, że rzeczywista jakość życia pacjentów jest jeszcze gorsza niż przedstawiono w rozdziale poniżej, a niniejsze opracowanie ma charakter pogładowy.

Pomimo tego, że objawy choroby są zazwyczaj odwracalne, nieprzewidywalność schorzenia oraz stres towarzyszący atakom odpowiadają za znaczny wpływ na życie chorego i jego rodziny, a tym samym na jakość życia (*Bernstein 2018*). Ze względu na nieprzewidywalny przebieg ataków, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu tego rozpoznania. Częstość występowania epizodów obrzęku nierzadko uniemożliwia pacjentom pracę oraz edukację. Pierwsze objawy często pojawiają się już przed ukończeniem 10 roku życia, co stanowi istotny wpływ na pogorszenie wyników w szkole, a tym samym rzutuje na przyszłe osiągnięcia zawodowe chorych (*EPAR 2018a*).

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy cechuje się nawrotowym przebiegiem, co stanowi istotne obciążenie w życiu codziennym i wymaga szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. W zależności od wielkości obrzęku, czasu trwania oraz lokalizacji atak może wiązać się ze znacznymi dolegliwościami bólowymi i upośledzać codzienne funkcjonowanie. Pojawienie się obrzęku wpływa na funkcjonowanie cho-

rych i relacje społeczne. Pacjenci doświadczający takich epizodów zgłaszają przewlekłe uczucie strachu przed wystąpieniem kolejnego ataku, co powstrzymuje ich przed podejmowaniem jakichkolwiek planów ze sfery zawodowej, rodzinnej czy społecznej (Weller 2016). Ponadto, jakość życia chorych nierzadko jest obniżona w związku z ciągłym niepokojem wynikającym z obawy przed pojawieniem się objawów np. u dzieci pacjentów. Chorzy muszą być zawsze przygotowani na możliwość wystąpienia epizodu obrzęku, a w związku z tym wymaga się, aby mieli ze sobą leki umożliwiające przerwanie ataku (Longhurst 2016).

Badania przeprowadzone wśród populacji brazylijskich pacjentów z rozpoznaniem HAE wykazały, że choroba w największym stopniu wpływa na witalność (*vitality*) oraz aspekty funkcjonowania społecznego pacjentów. Chorzy doświadczają przewlekłego zmęczenia i istotnego pogorszenia stanu fizycznego i emocjonalnego, co obniża jakość ich życia w zakresie aspektów społecznych i zawodowych (Gomide 2013). Powyższe wyniki były analogiczne z wnioskami opracowanymi w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kanadyjskich pacjentów z rozpoznaniem HAE, wśród których oceniano wpływ choroby na jakość życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36. Wykazano, że jakość życia chorych jest niższa niż w populacji ogólnej szczególnie w zakresie domen dotyczących ogólnego stanu zdrowia, witalności i bólu. Ponadto, odnotowano wpływ choroby na funkcjonowanie psychiczne i fizyczne (Jindal 2017).

Wśród chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nierzadko stwierdza się depresję. Objawy depresji mogą manifestować się w postaci zaburzeń snu lub przewlekłego zmęczenia. Badania wskazują, że pomimo pojawienia się nowych, skutecznych leków epizody depresji są wciąż obserwowane wśród pacjentów z HAE. W badaniu przeprowadzonym wśród 26 pacjentów z rozpoznaniem HAE stwierdzono, że 39% chorych, pomimo zastosowanego leczenia, wciąż doświadczają klinicznie istotnych objawów depresji (Fouche 2014). Powyższe wnioski są spójne z doniesieniami z wcześniejszego badania na liczniejszej populacji, gdzie 42,5% pacjentów miało objawy depresji oceniane przy użyciu walidowanej skali *9-Item Hamilton Short Form* (Lumry 2010).

Wśród kwestionariuszy, które mogą zostać użyte w ocenie jakości życia pacjentów z HAE wyróżnia się HR-QoL, EQ-5D-5L, RAND-36, AE-QoL oraz AAS (Nordenfelt 2017). Opis poszczególnych skal znajduje się w poniżej.

Kwestionariusz EQ-5D-5L (z ang. *EuroQoL 5 Dimension 5 Level*) stanowi narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów oceniając 5 aspektów: ruchomość, samodzielność, codzienne aktywności,

ból/dyskomfort i niepokój/depresja. Punktacja poszczególnych składowych skali zawiera się w zakresie od 1 (zdrowy) do 0 (zgon). W ramach kwestionariusza EQ-5D-5L ocenia się również stan zdrowia za pomocą skali VAS (*visual analog scale*): 0-100 (zdrowy) (*Nordenfelt 2017*).

Skala RAND-36 składa się z 36 elementów (analogicznie do kwestionariusza SF-36) oceniających 9 aspektów: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie psychiczne, problemy emocjonalne, zmęczenie, dobrobyt emocjonalny (z ang. *emotional well-being*), funkcjonowanie społeczne, ból, stan ogólny i zmiana stanu zdrowia (z ang. *health transition*). Każda z domen zawiera kilka składowych, które są oceniane w skali punktacji od 0 (najgorszy stan) do 100 (najlepszy stan) (*Nordenfelt 2017*).

Kwestionariusz AE-QoL (z ang. *Angioedema Quality of Life*) składają się z 17 elementów oceniających nawracający obrzęk naczyń ruchomych. AE-QoL ocenia cztery aspekty: funkcjonowanie, zmęczenie/nastrój, strach/wstyd, odżywienie. Każdy z elementów jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik) (*Nordenfelt 2017*). AE-QoL to specyficzne narzędzie ukierunkowane na ocenę jakości życia chorych z nawracającymi epizodami obrzęku naczyń ruchomych. Dane literaturowe sugerują, że minimalna klinicznie istotna różnica w punktacji w powyższej skali zawiera się w zakresie od 5,5 do 10,5 punktów (*Weller 2016*).

Skala AAS (z ang. *Angioedema Activity Score*) ocenia aktywność obrzęku naczyń ruchomych. Podczas kolejnych 28 dni pacjenci z rozpoznaniem ataku HAE wypełniają ankiety dotyczące długości epizodu, ciężkości upośledzenia fizycznego, trudności z codziennymi aktywnościami, upośledzenia wyglądu zewnętrznego oraz całkowitego wyniku. Zakres punktacji zawiera się pomiędzy 0-420 pkt z podziałem na cztery kategorie:

- Brak aktywności – 0 pkt
- Niska aktywność – 1-25 pkt
- Umiarkowana aktywność – 25-75 pkt
- Wysoka aktywność – 76-420 pkt (*Nordenfelt 2017*).

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się z istotnym wpływem choroby na życie pacjenta (Lumry 2013). Schorzenie charakteryzuje się występowaniem ataków w postaci obrzęków w różnych partiach ciała. Przebieg kliniczny u niektórych pacjentów cechuje się częstymi i ciężkimi atakami, nierzadko zagrażającymi życiu, które powodują znaczne obciążenie dla chorego, uniemożliwiające prawidłowe funkcjonowanie rodzinne, społeczne i zawodowe (Nowicki 2018). Jakość życia chorych może być znacznie obniżona. Rozpoznanie HAE wiąże się z koniecznością stosowania drogich leków, częstymi wizytami na SOR oraz bezpośrednim zagrożeniem zdrowia i życia. W konsekwencji stopniowo dochodzi do utraty produktywności (Bernstein 2018). W niniejszym dokumencie populację docelową stanowią chorzy z rozpoznaniem HAE i występowaniem ciężkich ataków obrzęku w przeszłości, [REDACTED], [REDACTED], czyli populacja najbardziej narażona na obciążający wpływ choroby, w której niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą jest wdrożenie skutecznego leczenia, które umożliwiłoby uniknięcie niekorzystnych konsekwencji choroby.

W leczeniu pacjentów z HAE wyróżnia się terapie ukierunkowane na leczenie ostrych ataków, profilaktykę krótkoterminową przed zabiegami oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów HAE (Nowicki 2018). Aktualnie w Polsce refundacją objęte są jedynie leki doraźnie stosowane w terapii ostrych ataków choroby. Natomiast brak jest dostępnych zarejestrowanych opcji terapeutycznych przeznaczonych do stosowania celem rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE objętych finansowaniem ze środków publicznych (MZ 27/06/2019). Jedynym preparatem, poza wnioskowanym produktem leczniczym Takhzyro®, dopuszczonym do obrotu na terenie UE we wskazaniu do rutynowego zapobiegania napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (≥ 6 rż) z ciężkimi i nawracającymi HAE, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego jest preparat Cinryze®. Należy zwrócić uwagę, że produkt ten jest podawany co 3 lub 4 doby, czyli znacznie częściej niż lanadelumab (ChPL Cinryze 2018). Wobec powyższego silną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zwłaszcza w grupie chorych z częstymi, zagrażającymi życiu atakami choroby, są technologie medyczne przeznaczone do długotrwałego stosowania w ramach rutynowego leczenia nawracających napadów. W omawianej grupie pacjentów wyróżnia się możliwość stosowania androgenów i leków antyfibrynolitycznych, ale dowody naukowe z zakresu skuteczności tych terapii są

niezwykle niskiej jakości, a ich stosowanie wiąże się z licznymi zdarzeniami niepożądanymi. Co więcej nie są one zarejestrowane w tym wskazaniu i nie są objęte refundacją w polskich warunkach (*Wu 2015, Bork 2016*).

Produkt leczniczy Takhzyro® (lanadelumab) jest nową, niedawno zarejestrowaną opcją terapeutyczną w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE. Lanadelumab stanowi ludzkie przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność kalikreiny w osoczu doprowadzając ostatecznie do zmniejszenia produkcji bradykininy. Jednocześnie lanadelumab nie powoduje zahamowania tkankowego systemu kalikreina-kinina, dzięki czemu utrzymywany jest stały poziom bradykininy potrzebny do prawidłowego funkcjonowania psychicznego i sercowo-naczyniowego. Takhzyro® stanowi pierwszy produkt leczniczy zarejestrowany w powyższym wskazaniu charakteryzujący się korzystnym sposobem dawkowania, rzadszym niż w przypadku preparatu Cinryze® – Takhzyro® podawany jest co 2 tygodnie, co może ułatwiać stosowanie się do zaleceń lekarskich, a tym samym korzystnie wpływać na efektywność terapii (*ChPL Takhzyro 2019, Banerji 2018*). Ponadto, sposób podania produktu leczniczego umożliwia potencjalnie samodzielną aplikację preparatu przez chorych – podanie podskórne co dwa tygodnie. Skuteczność stosowania tego leku w docelowej populacji została poparta dowodami klinicznymi wysokiej jakości, co jest rzadko spotykane w przypadku terapii chorób rzadkich (*Banerji 2018*). Wobec powyższego zasadnym jest postrzeganie terapii lanadelumabem jako odpowiedzi na istotne, niezaspokojone potrzeby chorych z rozpoznaniem HAE prezentujących obraz kliniczny z licznymi, ciężkimi zagrażającymi życiu atakami choroby.

2.10 Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Leczenie ostrych ataków

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego uwarunkowane jest jego lokalizacją oraz nasileniem objawów. W stanach zagrożenia ostrą niewydolnością oddechową (występowanie stridoru lub znacznego obrzęku twarzy i górnych dróg oddechowych) należy rozważyć szybkie wykonanie intubacji dotchawiczej i postępowanie odpowiednie dla ostrej niewydolności oddechowej. Chorych z ostrym obrzękiem gardła i górnych dróg oddechowych powinno się obserwować przez co najmniej 24 godziny. Z kolei ostry obrzęk zlokalizowany obwodowo (ręce, stopy, krocze) może nie wymagać natychmiastowego leczenia, a w obrzęku żołądkowo-jelitowym stosuje się leczenie przeciwbólowe, rozkurczające, przeciwwymiotne oraz nawadnianie dożylnie (*Nowicki 2018*).

W leczeniu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II zaleca się jak najszybszą suplementację inhibitorem C1 esterazy (C1-INH) lub hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie swoistego receptora bradykininy typu 2 (B₂R). Stosuje się osoczo pochodny koncentrat C1-INH (pdC1-INH) lub rekombinowany analog ludzkiego C1-INH (konestat α), modulatory szlaku kinin (ekalantyd, ikatybant), świeżo mrożone osocze (*Nowicki 2018*).

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym stosowane jest u chorych poddawanych zabiegom związanym z uciskiem lub naruszającym ciągłość górnego odcinka przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych. W profilaktyce krótkoterminowej na około 1-6 godzin przed zabiegiem pacjentom podaje się koncentrat C1-INH w dawce zależnej od masy ciała (jak w leczeniu ostrej fazy HAE), a kolejna dawka powinna być przygotowana do podania w razie konieczności w czasie zabiegu. W przypadku, gdy koncentrat C1-INH nie jest dostępny stosuje się danazol w dawce 2,5 -10 mg/kg/d (maksymalnie 600 mg/d) przez 5 dni przed i 2 dni po zabiegu. Ewentualnie można stosować również mrożone osocze (*Nowicki 2018*).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów choroby

Rutynowe leczenie zapobiegawcze zaleca się pacjentom w zależności od częstości ataków (zwykle > 1/miesiąc), ich ciężkości, jakości życia chorych, dostępności opieki zdrowotnej i skuteczności leczenia ostrego obrzęku (*Nowicki 2018*).

Dotychczas zalecanym lekiem w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów jest koncentrat C1-INH, jako jedyny umożliwiający terapię również kobietom w ciąży i karmiących piersią. Wśród produktów osoczopochodnych C1-INH, produkt leczniczy Berinert® jest zarejestrowany do leczenia i zapobiegania ostrym atakom choroby, rejestracja nie obejmuje jednak rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych z nawracającymi atakami choroby. We wskazaniu do stosowania w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków choroby dopuszczony do obrotu na terenie UE jest produkt Cinryze®, natomiast nie jest on objęty refundacją w Polsce. Ponadto, należy zwrócić uwagę na szczegóły zarejestrowanego wskazania – preparat jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku, a więc wskazanie to nie jest tożsame ze wskazaniem dla ocenianego leku Takhzyro®.

W terapii rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków możliwe jest zastosowanie danazolu, jednak jego długotrwałe stosowanie może prowadzić do rozwoju licznych skutków ubocznych: przyrostu masy ciała, zaburzeń miesiączkowania lub braku miesiączki oraz wirylizacji u kobiet, zmniejszenia libido, trądziku, męczliwości, bólu głowy, nadciśnienia tętniczego, cholestazy i zaburzeń czynności wątroby. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania androgenów jest rak wątrobowokomórkowy. Danazol nie jest jednak zarejestrowany we wspomnianym wskazaniu (leczenie *off-label*), a ponadto nie jest w Polsce refundowany. Istnieje również możliwość zastosowania sterydu anabolicznego stanazololu, jednak jest to wskazanie niezarejestrowane i podawany jest pacjentom *off-label*. Stosowanie stanazololu jest rekomendowane szczególnie w przypadku kobiet, ponieważ wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z wirylizacją. Dodatkowo lek ten nie posiada rejestracji EMA, jak również nie jest refundowany w Polsce. Inną potencjalną opcją terapeutyczną jest kwas traneksamowy, który jest zalecany głównie w przypadku niedostępności koncentratu C1-INH i przeciwwskazań do zastosowania danazolu. Preparat rekomendowany głównie do stosowania u dzieci i kobiet ze względu na mniej działań niepożądanych (związanych z androgenizacją). Należy jednak zwrócić uwagę, że cechuje się równocześnie mniejszą skutecznością (Wu 2015). Lek ten podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych, a działania niepożądane, zwykle mierne nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość i podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, w związku z czym unika się jego stosowania u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie (Porębski 2018a). Lek ten nie posiada jednak rejestracji we wspomnianym wskazaniu i jest stosowany *off-label*, nie podlega także refundacji.

Stosowanie preparatów androgenowych (np. danazol, stanazolol), mimo, że poza zarejestrowanymi wskazaniami, wzmiankowane jest w wytycznych klinicznych, jednak dowody kliniczne wskazujące na ich efektywność są niskiej jakości. Ponadto należy zwrócić uwagę, że długotrwałe stosowanie wspomnianych terapii wiąże się z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, dlatego konieczne jest regularne monitorowanie terapii. Ogółem uważa się, że leki antyfibrynolityczne są mniej skuteczne niż preparaty androgenowe (Bork 2016). Dostępne są dowody kliniczne dla dwóch leków antyfibrynolitycznych: EACA (z ang. *epsilon-aminocaproic acid*) oraz kwasu traneksamowego. W badaniach RCT z kontrolą placebo wykazano istotnie większą skuteczność EACA. Podobnie, stosowanie kwasu traneksamowego u większości pacjentów z HAE było skuteczne, a dodatkowo odnotowano korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do EACA. Należy jednak podkreślić, że jest mało dostępnych badań wysokiej jakości, które wskazywałyby na wyraźną skuteczność powyższych preparatów w leczeniu HAE (GASMS 2019, AOTMiT 41/2015, AOTMiT 66/2015).

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

Tabela 15. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.

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

Preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego

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

Tabela 16. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych stosowanych w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
Takhzyro® (lanadelumab)	300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia) podanie podskórne (s.c.)	Rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (<i>ChPL Takhzyro 2019</i>) Data rejestracji: 22.11.2018 r.	Profilaktyka napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (<i>FDA Takhzyro 2018</i>) Data rejestracji: 23.08.2018 r.
Berinert® (pdC1-INH)	ostry napad: 20 j.m./kg m.c. profilaktyka przedzabiegowa: 1000 j.m. < 6 h przed zabiegiem; 15-30 j.m./kg m.c. u dzieci podanie dożylnie (i.v.)	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE) Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Berinert 2017</i>) Data rejestracji: 17.06.2009 (dawka 500 j.m.) 18.03.2015 (dawka 1500 j.m.)	Leczenie ostrych napadów obrzęku brzucha, twarzy lub krtani u dorosłych i młodzieży z rozpoznaniem HAE (<i>FDA Berinert 2014</i>) Data rejestracji: 2009 r.
Cinryze® (pdC1-INH)	<u>Dorośli:</u> ostry napad: 1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 1000 j.m. co 3-4 doby profilaktyka krótkoterminowa: 1000 j.m. 24 h przed zabiegiem <u>Dzieci:</u> ostry napad: 500-1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 500-1000 j.m. 24 h przed zabiegiem profilaktyka krótkoterminowa: 500 j.m. co 3-4 doby podanie dożylnie (i.v.)	Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (≥ 2 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem dostępnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego (<i>ChPL Cinryze 2019</i>) Data rejestracji: 15.06.2011	Rutynowa profilaktyka napadów HAE u dorosłych, młodzieży i pacjentów pediatrycznych (≥ 6 rż) (<i>FDA Cinryze 2018</i>) Data rejestracji: 2008 r.

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
Ruconest® (rhC1-INH)	50 j/kg (≥ 84 kg m.c. 4200 j) podanie dożylnie (i.v.)	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Ruconest 2018</i>) Data rejestracji: 28.10.2010	Leczenie ostrych napadów HAE u dorosłych i młodzieży (<i>FDA Ruconest 2014</i>) Data rejestracji: 2014 r.
Firazyr® (Ikatybant)	30 mg u dorosłych dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała podanie podskórne (s.c.)	Leczenie objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Firazyr 2019</i>). Data rejestracji: 11.07.2008 r.	Leczenie ostrych napadów HAE u dorosłych ≥ 18 rż (<i>FDA Firazyr 2015</i>) Data rejestracji: 25.08.2011 r.
Kalbitor® (Ekalantyd)	30 mg podanie podskórne (s.c.)	-	Leczenie ostrych napadów HAE u pacjentów w wieku ≥ 12 lat (<i>FDA Kalbitor 2014</i>) Data rejestracji: 01.12.2009
Haegarda® (pdC1-INH)	2000-3000 IU podanie podskórne (s.c.)		Rutynowa profilaktyka napadów HAE u dorosłych i młodzieży (<i>FDA Haegarda 2017</i>) Data rejestracji: 2017 r.
Danazol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu		Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu
Stanazolol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu		Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu
Kwas traneksamowy	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu		Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu

Leki oceniane przez AOTMiT

Ocenie przez AOTMiT poddano jeden lek stosowany w rutynowym leczeniu zapobiegawczym w nawracających atakach HAE: Winstrol® (stanazolol), będący lekiem anabolicznym zwiększającym syntezę inhibitora C1 esterazy w wątrobie. Lek ten był oceniany w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy). W rekomendacji Prezesa Agencji oraz stanowisku Rady Przejrzystości podkreślono, że dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności stanazololu są niskiej jakości, nieliczne i pochodzą głównie z lat 80-tych (AOTMiT

41/2015, AOTMiT 66/2015). Ponadto lek ten obecnie nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a w Stanach Zjednoczonych został wycofany z obrotu (FDA 2019a).

Aktualny sposób finansowania leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Polsce

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

Tabela 17. Finansowanie terapii ostrych ataków HAE oraz przedzabiegowego zapobiegania stanom ostrym w Polsce.

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 18/02/2020)	Zakres wskazań rejestracyjnych
Leczenie ostrych ataków			
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner [®]	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną;	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (<i>hereditary angioedema</i> – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Beriner 2017</i>)
ikatybant	Firazy [®]	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	Firazy [®] jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Firazy[®] 2019</i>)
konestat α	Ruconest [®]	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (<i>ChPL Ruconest 2018</i>)
Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym			
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner [®]	Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (<i>hereditary angioedema</i> – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Beriner 2017</i>)

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

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

2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych postępowania terapeutycznego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poszukiwano dokumentów opublikowanych przez krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne w latach 2012-2020. W poniższych podrozdziałach przedstawiono zalecenia odnoszące się do rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE. Pozostałe zalecenia odnoszące się do chorych na HAE, w celach informacyjnych, zamieszczono w załączniku.

Data ostatniego wyszukiwania: 4 marca 2020 r.

- *European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID & ERN RITA 2020)*
- *Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy – 2020 r. (ASCIA 2020)*
- *Canadian Hereditary Angioedema Network – 2019 r. (CHAN 2019)*

- *German Association of Scientific Medical Societies – 2019 r. (GASMS 2019)*
- *Polskie Towarzystwo Alergologiczne – 2018 r. (Porębski 2018a)*
- *World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology – 2018 r. (WAO/EAACI 2018)*
- *Konsensus Ekspertów Międzynarodowych – 2017 r. (Farkas 2017)*
- *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board – 2016 r. (HAEA MAB 2016)*
- *French National Center for Angioedema – 2015 r. (FNCA 2015)*
- *United Kingdom Consensus – 2014 r. (Longhurts 2015)*
- *National Management Guidelines – 2014 r. (NMG 2014)*
- *Hereditary Angioedema International Working Group – 2014 r.*
- *Japanese Association for Complement Research – 2012 r.*

2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 sformułowane przez Sekcję HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (Porębski 2018a).

W niniejszym dokumencie autorzy wydzielili zalecenia dotyczące leczenia ataków HAE, długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracającym atakom choroby, krótkoterminowego leczenia przedzabiegowego zapobiegającego atakom oraz leczenia domowego.

Rutynowe zapobiegawcze leczenie nawracających napadów HAE

Celem rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE jest zapobieganie atakom obrzęku u chorych, a przez to redukcja obciążeń związanych z chorobą. Zapobieganie długoterminowe polega na stałym i regularnym podawaniu leków. Decyzję o włączeniu terapii podejmuje się na podstawie aktualnego stanu zdrowia chorego w sytuacji, gdy leczenie doraźne nie pozwala na uzyskanie adekwatnej kontroli choroby. W ocenie należy uwzględnić częstość, ciężkość i lokalizację występowania ataków HAE, a także ich wpływ na stan społeczny i zawodowy chorego (Porębski 2018a).

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest **osoczo pochodny C1-INH** (pdC1-INH) podawany dożylnie co 3 lub 4 dni. Możliwe jest także podawanie podskórne 2 razy w tygodniu – taka droga podania jest wygodniejsza i zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka. W ramach postępowania drugiego wyboru autorzy wytycznych zalecają zastosowanie **androgenów**

(stanazolol, oxandrolon, oksymetolon, danazol), które wydają się być skuteczne w zapobieganiu atakom. Niewątpliwą zaletą tych preparatów jest doustne stosowanie, jednak autorzy wytycznych zwracają uwagę na szereg działań niepożądanych wynikających z mechanizmu działania powyższych leków – oddziaływanie androgenne i anaboliczne. Często obserwowane są: wzrost masy ciała, męczliwość, zaburzenia lipidowe, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, trądzik, a u kobiet wirylizacja i zaburzenia miesiączkowania. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania androgenów jest rak wątrobowokomórkowy. Wśród preparatów stosowanych u pacjentów z HAE wymienia się także **leczenie antyfibrynolityczne**, jednak dane potwierdzające skuteczność są ograniczone. Wśród preparatów antyfibrynolitycznych wyróżnia się kwas traneksamowy podawany, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, najczęściej u dzieci. Zwykle stosuje się dawki 30-50 mg/kg m.c. w 2-3 dawkach podzielonych nie przekraczając 6 g dziennie. Preparat podawany jest doustnie i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Autorzy podkreślają możliwość wystąpienia zakrzepicy, dlatego lek nie powinien być stosowany u chorych z czynnikami ryzyka i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie (Porebski 2018a).

2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W podrozdziałach poniżej przedstawiono odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez zagraniczne towarzystwa naukowe w latach 2012-2020 r.

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

W wytycznych europejskich towarzystw naukowych ESID i ERN RITA (ESID & ERN RITA 2020) zauważono, że rozwój terapii substytucyjnych niedoborów inhibitora C1, jak również innych leków opracowanych w celu przezwyciężenia wpływu niedoboru inhibitora C1 wpłynął na zwiększenie możliwości leczenia chorych na HAE. Wśród dostępnych **terapii zapobiegawczych** wymieniono:

- leczenie substytucyjne inhibitorem **C1-INH podawanym dożylnie - Cinryze®**;
- rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych **C1-INH w podaniu podskórnym - Haegarda®**;
- leczenie zapobiegawcze przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie – **lanadelumabem (Takhzyro®)**.

Następujące terapie: kwas traneksamowy, androgeny, FFP i SDP, określono jako metody stosowane „historycznie” w leczeniu HAE. Z uwagi na ograniczoną skuteczność i ryzyko działań niepożądanych nie są one obecnie rekomendowane do stosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne lepsze opcje nie są dostępne.

2.10.1.2.2 Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)

Odnaleziono stanowisko dotyczące postępowania w przypadku rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opublikowane w 2020 roku przez ekspertów *Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA 2020).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby dotyczy regularnego stosowania leków w celu prewencji wystąpienia epizodów obrzęku HAE u pacjentów z tym rozpoznaniem. Decyzję o podjęciu takiego leczenia podejmuje się w oparciu o indywidualne czynniki każdego pacjenta jak np. częstość ataków, ciężkość i lokalizacja wcześniejszych obrzęków, obecność lub brak znanych czynników wywołujących atak, koszty i potencjalna szkodliwość leczenia profilaktycznego. Niedawne postępy w rozwoju terapii HAE dają możliwość uzyskania całkowitej kontroli nad atakami HAE – co stanowi najbardziej właściwy cel postępowania. Istotną determinantą w wyborze metody leczenia zapobiegawczego są preferencje pacjenta (ASCIA 2020).

Autorzy wytycznych wskazują, że do niedawna długoterminowe leczenie zapobiegawcze prowadzone było przy użyciu starszych preparatów doustnych (**kwas traneksamowy, danazol, stanazolol**), co związane było ze znaczącymi problemami, brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. Dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji użyteczną opcją jest **C1-INH w podaniu dożylnym (Berinert® i.v.)** 2 razy w tygodniu, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą wystąpić problemy z dostępem żylnym i samodzielnym podaniem leku. Obecnie dostępne są również: **C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert® s.c.)** i **Takhzyro® (lanadelumab)**. Drogą podania najnowszych zarejestrowanych produktów leczniczych jest wstrzyknięcie podskórne, co ułatwia samodzielne stosowanie leków u większości lub wszystkich pacjentów poddanych odpowiedniemu przeszkoleniu (ASCIA 2020).

Istotnym elementem profilaktyki jest unikanie czynników wyzwalających ataki HAE, tj.: stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny (ASCIA 2020).

2.10.1.2.3 *Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)*

W 2019 roku opublikowano rekomendacje oparte na dowodach naukowych dotyczące postępowania z chorym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, opracowane przez kanadyjski komitet *Canadian Hereditary Angioedema Network*, we współpracy z międzynarodowym zespołem ekspertów (*CHAN 2019*).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Sformułowano następujące zalecenia:

- Długoterminowe leczenie zapobiegawcze może być właściwe dla wybranych pacjentów w celu redukcji częstości, czasu trwania i nasilenia ataków [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- Stosowanie **osoczopochodnego C1-INH** jest skuteczne w długoterminowym postępowaniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu I lub II [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Lanadelumab** jest skuteczny w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu 1 lub 2 [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu 1 lub 2 powinny być stosowane **C1-INH s.c.** lub **lanadelumab** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu 1 lub 2 nie powinny być stosowane **atenuowane androgeny** ani **antyfibrynolityki** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- **Atenuowane androgeny** mogą być skuteczne w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u wybranych pacjentów z HAE typu 1 lub 2 [LoE: *moderate*; SoR: *strong*].
- Dla każdego pacjenta powinien zostać opracowany plan postępowania, uwzględniający dostęp do skutecznej terapii ataków, także w przypadku stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- W rutynowym leczeniu zapobiegawczym u ciężarnych kobiet z HAE (jeżeli jest ono wskazane) leczeniem z wyboru jest **osoczopochodny C1-INH** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- **Atenuowane androgeny** nie powinny być stosowane w ciąży i podczas karmienia piersią [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- W rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci z HAE (jeżeli jest ono wskazane) leczeniem z wyboru jest **osoczopochodny C1-INH** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].

- **Atenuowane androgeny** nie powinny być stosowane w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci [LoE: *moderate*; SoR: *strong*].
- Decyzja o rozpoczęciu lub przerwaniu rutynowego leczenia zapobiegawczego zależy od licznych czynników i powinna być podejmowana przez pacjenta i specjalistę w leczeniu HAE [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].

2.10.1.2.4 German Association of Scientific Medical Societies (GASMS)

W 2019 roku wydano rekomendacje stanowiące konsensus niemieckich towarzystw naukowych dotyczący postępowania w przypadku pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym i niedoborem C1 inhibitora. Autorzy zwracają uwagę na dwie wiodące metody postępowania w przypadku pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jeden schemat leczenia opiera się na stosowaniu terapii „na żądanie” dotyczącej podawania leczenia w momencie wystąpienia jawnych objawów ataku z naciskiem na podanie leków tak szybko, jak to tylko możliwe. Kluczowym założeniem drugiego podejścia jest prewencja występowania ataków HAE (rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE). W obydwu strategiach pacjenci muszą być wyposażeni w lek „na żądanie” w razie nagłego wystąpienia ataku, ponieważ pomimo dużej skuteczności leczenia zapobiegawczego, chorzy są mimo wszystko narażeni na wystąpienie epizodu obrzęku.

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Autorzy niemieckich towarzystw naukowych zwracają uwagę, że każdy pacjent z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z potwierdzonym niedoborem C1-INH powinien początkowo otrzymywać leczenie „na żądanie” w przypadku wystąpienia ataku. Jeśli niniejsze postępowanie nie jest skuteczne i nie pozwala osiągnąć adekwatnej kontroli objawów zaleca się wdrożenie długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, szczególnie u chorych, u których stwierdza się występowanie > 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”. Wśród preparatów zalecanych do stosowania w ramach leczenia zapobiegawczego możliwe jest zastosowanie: **C1-INH, androgenów, kwas traneksamowy, progestagen:**

- **C1-INH** – zalecana dawka tygodniowa to $\geq 2 \times 500$ IU. Rekomenduje się stosowanie produktu leczniczego Cinryze u dorosłych i dzieci od 6 roku życia.

- **Androgeny** – rekomenduje się stosowanie danazolu lub oxandrolonu. Autorzy podkreślają skuteczność powyższych preparatów, jednak zwracają również uwagę na niekorzystny profil bezpieczeństwa androgenów. Maksymalna dawka danazolu nie powinna przekraczać 200 mg/d. W wytycznych podkreślono, że stosowanie androgenów w leczeniu HAE nie jest postępowaniem zarejestrowanym na terenie Niemiec.
- **Kwas traneksamowy** – wyróżnia się dwa preparaty należące do grupy leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy i EACA). Autorzy zwracają uwagę, że stosowanie kwasu traneksamowego jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż terapia EACA. Skuteczność leczenia antyfibrynolitycznego jest mniejsza niż androgenów, ale obarczona niższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych.
- **Progestageny** – postępowanie skuteczne w leczeniu kobiet z HAE. Autorzy zwracają uwagę na brak rejestracji takiego leczenia oraz brak wiarygodnych badań klinicznych wykazujących jednoznacznie skuteczność terapii, jednak pojedyncze opisy przypadków wskazują na potencjalne korzyści terapeutyczne ze stosowania desogestrelu w zwalczaniu objawów HAE u kobiet (*GASMS 2019*).

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

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2018 roku, opracowane przez panel ekspertów komitetów *World Allergy Organization* oraz *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* dotyczące diagnostyki i postępowania z chorymi z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zostało zdefiniowane w wytycznych jako regularne, przewlekłe stosowanie leków mające na celu zmniejszenie obciążenia chorobą za pomocą redukcji liczby ataków HAE. Autorzy podkreślają, że prewencja powinna być zindywidualizowana i rozważona o każdego pacjenta z ciężkimi objawami obrzęku naczynioruchowego. W tabeli poniżej podsumowano rekomendowane terapie.

Tabela 18. Technologie rekomendowane w ramach rutynowego zapobiegawczego leczenia nawracających ataków HAE (WAO/EAACI 2018).

Osoczo pochodne C1-INH	Androgeny	Leczenie antyfibrynolityczne
<p>Obecnie leczenie I linii.</p> <p>Zaleca się dawkowanie dwa razy w tygodniu. Autorzy zwracają uwagę na możliwość podskórnego stosowania niektórych preparatów zwiększa szanse na prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarskich</p>	<p>Leczenie II linii HAE typu I i II: danazol</p> <p>Preparaty są podawane doustnie. Autorzy zwracają uwagę na możliwość działań niepożądanych wynikających głównie z ich działania androgenicznego i anabolicznego. Ponadto preparaty mają szereg przeciwwskazań i wchodzi w interakcję z wieloma lekami.</p>	<p>Kwas traneksamowy</p> <p>Ogólnie autorzy nie zalecają stosowania tego preparatu, jednak u niektórych pacjentów może przynieść korzyści, szczególnie w sytuacji, gdy C1-INH nie są dostępne, a preparaty androgenowe są przeciwwskazane.</p> <p>Leki antyfibrynolityczne cechują się niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych, głównie dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni i potencjalnego zwiększonego ryzyka zakrzepicy.</p>

2.10.1.2.6 Międzynarodowy konsensus ekspertów

W 2017 roku opublikowano konsensus międzynarodowych ekspertów dotyczący diagnostyki i postępowania z pacjentami pediatrycznymi i podejrzeniem rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (*Farkas 2017*).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Rutynowe zapobieganie występowaniu ataków HAE ma na celu minimalizację wpływu niedoboru C1-INH na jakość życia pacjenta. Wśród produktów leczniczych zalecanych przez ekspertów wyróżnia się **leki antyfibrynolityczne** (kwas traneksamowy, EACA), **androgeny** (danazol, stanazolol, oxandrolone) oraz **pdC1-INH**. Autorzy zwracają uwagę, że kwas traneksamowy jest uważany za leczenie z wyboru w ramach długotrwałego leczenia zapobiegawczego u pacjentów pediatrycznych. Należy jednak pamiętać, że powyższa terapia jest przeciwwskazana u chorych z zatorem w wywiadzie lub potwierdzoną trombofilią. Androgeny zazwyczaj nie są powszechnie stosowane u dzieci ze względu na uciążliwe objawy uboczne. Najbezpieczniejszym postępowaniem wydaje się być zastosowanie pdC1-INH.

2.10.1.2.7 US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board

W 2016 roku zespół składający się z 11 członków **Medical Advisory Board** stowarzyszenia **US Hereditary Angioedema Association** posiadających duże doświadczenie w leczeniu dzieci, opracował konsensus dotyczący rekomendacji w rozpoznawaniu i leczeniu ataków i zapobiegawczego leczenia nawracają-

cych ataków HAE u dzieci z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*HAEA MAB 2016*).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Decyzja o rozpoczęciu rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków choroby powinna zostać podjęta indywidualnie u każdego pacjenta po uwzględnieniu częstości występowania ataków, ciężkości tych epizodów, chorób współistniejących, dostępu do oddziału ratunkowego oraz doświadczenia i preferencji członków rodziny. Dawkowanie preparatów w ramach terapii powinno stanowić najmniejszą skuteczną dawkę. Preparaty Cinryze® i Berinert® (**C1-INH**) w momencie tworzenia rekomendacji nie były zarejestrowane przez FDA do stosowania w ramach leczenia rutynowego u dzieci, jednak badania kliniczne wykazały skuteczność w tym wskazaniu. Wśród **leków antyfibrynolitycznych** w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków choroby zastosowanie znajdują EAC oraz kwas traneksamowy. Kwas traneksamowy wydaje się być skuteczniejszym preparatem w prewencji ataków HAE, jednak w badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie EACE doprowadzało do redukcji, ale niecałkowitej eliminacji, epizodów u dzieci. Autorzy podkreślają jednak, że długotrwałe stosowanie EACE doprowadzało do wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci ciężkiego zmęczenia i pogorszenia wyników w nauce. W wytycznych podkreślono także skuteczność stosowania **androgenów**, jednak szczególnie u dzieci, długotrwała terapia tymi preparatami może skutkować poważnymi zdarzeniami niepożądanymi jak zaburzenie dojrzewania kości, upośledzenie dojrzewania płciowego, zahamowanie wzrastania itd. (*HAEA MAB 2016*).

2.10.1.2.8 French National Center for Angioedema (FNCA)

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Wg autorów zaleceń profilaktyka długoterminowa powinna być oferowana pacjentów, u których zaobserwowano > 5 ataków HAE w ciągu roku. Dobór preparatów powinien być ustalany razem z pacjentem po uwzględnieniu czynników indywidualnych. Wśród leków zalecanych przez komitet FNCA wyróżnia się: **kwas traneksamowy, progesteron, danazol i C1-INH**. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane preparaty w zależności od płci (*FNCA 2015*).

Tabela 19. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku u chorych z rozpoznaniem HAE (FNCA 2015).

Linia leczenia	Kobiety	Mężczyźni
I linia	Octan chlormadinonu (kobiety przed menopauzą) – Luteran	Kwas traneksamowy
II linia	Kwas traneksamowy	Danazol (w dawce < 200 mg/d)
III linia	Danazol (w dawce < 200 mg/d)	C1-INH 1000 U 2 razy w tygodniu, podanie dożylnie
IV linia	C1-INH 1000 U 2 razy w tygodniu, podanie dożylnie	–

2.10.1.2.9 United Kingdom Consensus

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zalecane jest u chorych, u których stwierdza się występowanie ≥ 2 ataków/tydz. W wytycznych wymieniono:

- **leczenie antyfibrynolityczne** – niska skuteczność, u niektórych pacjentów może być korzystne;
- **androgeny** – skuteczne u większości chorych;
- **C1-INH** – zalecane, gdy leczenie ostrych ataków nie jest wystarczające (Longhurts 2015).

2.10.1.2.10 National Management Guidelines (NMG)

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku powinno zostać rozważone u każdego pacjenta, u którego stwierdzono ≥ 1 ciężki atak HAE w miesiącu, a leczenie ostrych epizodów jest niewystarczające. Eksperti zalecają stosowanie **kwasy traneksamowego, androgenów** oraz **pdC1-INH**. Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że stosowanie kwasu traneksamowego w prewencji długotrwałej wydaje się mniej skutecznym postępowaniem niż leczenie androgenami. Najbardziej skutecznym postępowaniem jest terapia pdC1-INH (NMG 2014).

2.10.1.2.11 Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG)

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających epizodów obrzęku powinna zostać wdrożona u chorych, u których zastosowanie standardowego leczenia ostrych ataków nie zmniejsza obciążenia chorobą i nie poprawia jakości życia chorych. W prewencji rekomenduje się stosowanie **leczenia antyfibrynolitycznego, androgenów** lub **pdC1-INH**. Autorzy podkreślili, że preparaty antyfibrynolityczne są obecnie rzadko stosowane ze względu na większą skuteczność pozostałych dwóch terapii. Nie podano szczegółowej kolejności i preferencji wyboru poszczególnych technologii w ramach rutynowego zapobiegania nawracających ataków HAE. Podkreśla się znacznie indywidualnego podejścia terapeutycznego w leczeniu pacjentów z powyższym rozpoznaniem (HAIWG 2014).

W tabeli poniżej podsumowano preparaty lecznicze zalecane do stosowania w HAE i szczegółowe wskazania wraz z produktami leczniczymi dostępnymi w momencie tworzenia wytycznych.

Tabela 20. Produkty leczniczego zalecane do stosowania z HAE (HAIWG 2014).

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Lek	Droga podania	Leczenie podczas ataku	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE	Profilaktyka przedzabiegowa	AEs
C1-INH (Berinert®)	Osoczo pochodny	i.v.	20 IU/kg	-	1000 IU 1-6 g przed zabiegiem	Anafilaksja, zakrzepica, potencjalne ryzyko transmisji zakażenia
C1-INH (Cebitor®, Cinryze®)	Osoczo pochodny	i.v.	1000 IU + 1000 IU jeśli brak odpowiedzi w ciągu 1 h	1000 IU co 3-4 dni	1000 IU 1-24 h przed zabiegiem	Anafilaksja, zakrzepica, potencjalne ryzyko transmisji zakażenia
C1-INH (Rhucin®, Ruconest®)	Rekombinowany	i.v.	50 U/kg	-	-	Anafilaksja
Ikatybant (Firazyr®)	Peptyd syntetyczny	s.c.	30 mg	-	-	Miejscowy obrzęk, ból, świąd, pogorszenie OZW
Eklantyd (Kalbitor®)	Rekombinowany	s.c.	30 mg	-	-	Wydłużenie czasu protrombinowego, anafilaksja

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Lek	Droga podania	Leczenie podczas ataku	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE	Profilaktyka przedzabiegowa	AEs
Osocze ludzkie (<i>human plasma</i>)	FFP	i.v.	2 U	-	2-4 U	Ryzyko transmisji zakażenia, hiperwoleミア, pogorszenie obrzęku, objawy alergiczne
EACA (Amicar®, Ipsilon®)	-	p.o., i.v.	-	1-3 g/6-8 h	-	Nudności, zawroty, biegunka, hipotensja ortostatyczna, zmęczenie, skurcze mięśni, wzrost aktywności enzymów mięśniowych, zakrzepica
Kwas traneksamowy (Amchafibrin®, Cyklokapron®, Transamin®)	Cykliczna pochodna EACA	p.o., i.v.	-	500-3000 mg/d	-	
Stanozolol (Winstrol®)	Androgen	p.o.	-	2 mg/d	4-6 mg/d, 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po	Wzrost masy ciała, wirylicacja, trądzik, spadek libido, ból mięśni, ból głowy, depresja, zmęczenie, nudności, zaparcia, zaburzenia miesiączkowania, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, nadciśnienie, dyslipidemia, opóźnione wzrastanie u dzieci, maskulinizacja u żeńskich płodów, żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie wątroby, rak wątrobowokomórkowy
Danazol (Dantrol®, Danocrine®, Danol®, Ladogal®)	Androgen	p.o.	-	200 mg/d	400-600 mg/d, 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po	
Oxandrolon (Oxandrin®)	Androgen	p.o.	-	10 mg/d	-	

EACA *Epsilon Amino Caproic Acid*;
OZW ostry zespół wieńcowy.

2.10.1.2.12 Japanese Association for Complement Research (JACR)

Odnotowano wytyczne japońskiego towarzystwa opublikowane w 2012 roku dotyczące postępowania w przypadku rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego.

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku naczyń naczynioruchowego

Zgodnie z zaleceniami autorów rekomendacji w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku pacjentów z rozpoznaniem HAE oraz przebyłym obrzękiem krtani w wywiadzie, objawami występującymi ≥ 1 raz w miesiącu i/lub objawami trwającymi przez > 5 dni w miesiącu można stosować:

- **kwask traneksamowy** – 30-50 mg/kg/d podawany w dwóch dawkach 2-3 razy dziennie
- **danazol** – 2,5 mg/kg/d do maksymalnej dawki 200 mg/d przez 1 mies.

2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uwzględnia terapię ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego. W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego rekomendacje autorów wytycznych były w pewnym stopniu zróżnicowane. W zależności od źródła zaleca się stosowanie C1-INH, androgenów lub leków antyfibrynolitycznych. Lanadelumab jest wymieniany wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego tylko w najnowszych wytycznych (*ESID & ERN RITA 2020, ASCIA 2020, CHAN 2019*), co jest zrozumiałe w kontekście dopuszczenia tego leku do obrotu w listopadzie 2018 r – w UE, a w sierpniu 2018 roku – w USA.

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez polskie, międzynarodowe i zagraniczne towarzystwa naukowe.

Tabela 21. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.

Towarzystwo (źródło)	Rok	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego
<i>European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Auto-immune Diseases (ESID & ERN RITA 2020)</i>	2020	C1-INH (dożylnie lub podskórnie) lanadelumab jeżeli w/w niedostępne: kwas traneksamowy, androgeny
<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA 2020)</i>	2020	C1-INH (dożylnie lub podskórnie) lanadelumab starsze opcje: kwas traneksamowy, danazol, stanazolol
<i>Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN 2019)</i>	2019	I linia: pdC1-INH s.c. lub lanadelumab inne opcje, u wybranych pacjentów: androgeny u dzieci i kobiet w ciąży: pdC1-INH
<i>German Association of Scientific Medical Societies' (GASMS 2019)</i>	2019	C1-INH androgeny (danazol, oxandrolon) leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy, EACA) progestageny

Towarzystwo (źródło)	Rok	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego
<i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (Porębski 2018a)</i>	2018	I linia: pdC1-INH II linia: androgeny (stanazolol, oxandrolon, oksymetolon, danazol), leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)
<i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WHO/EAACI 2018)</i>	2018	I linia: pdC1-INH II linia: androgeny (danazol), leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)
Konsensus ekspertów międzynarodowych (Farkas 2017)	2017	pdC1-INH, androgeny, leki antyfibrynolityczne
<i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (HAEA MAB 2016)</i>	2016	C1-INH leki antyfibrynolityczne androgeny
<i>French National Center for Angioedema (FNCA 2015)</i>	2015	kwas traneksamowy, progesteron, danazol, C1-INH – kolejność zastosowania preparatów zależy od płci
<i>United Kingdom Consensus (Longhurts 2015)</i>	2014	C1-INH androgeny leczenie antyfibrynolityczne
<i>National Management Guidelines (NMG 2014)</i>	2014	pdC1-INH androgeny leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)
<i>Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG 2014)</i>	2014	pdC1-INH androgeny (danazol, stanozolol, oxandrolone) leczenia antyfibrynolityczne
<i>Japanese Association for Complement Research (JACR 2012)</i>	2012	kwas traneksamowy androgeny (danazol)

pdC1-INH osoczipochodne inhibitory C1;

rhC1-INH rekombinowane inhibitory C1;

EACA kwas epsilon-aminokapronowy (z ang. *epsilon-aminocaproic acid*);

s.c. podanie podskórne;

i.v. podanie dożylnie.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (*ChPL Takhzyro 2019*). Lanadelumab nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych ataków HAE (szczegóły w rozdziale 10.3).

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

4 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie dostępnych danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ, a także informacji o strukturze zachorowań z odnalezionych publikacji (*Stobiecki 2016, Obtulowicz 2016, Czarnobilska 2017, Nordenfelt 2016*). Aktualna na 2016 rok liczba chorych na HAE została zaczerpnięta z publikacji *Stobiecki 2016*. Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi w Polsce w 2016 roku w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było łącznie 341 chorych na HAE typu I lub II. Na podstawie danych historycznych z lat 2012-2016 ustalono, że średniorocznie w Polsce diagnozowane jest 23,8 nowych przypadków zachorowań. W celu ustalenia liczebności populacji pacjentów na rok 2020, założono stały roczny przyrost populacji na tym poziomie.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie własne liczebności populacji pacjentów spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.

Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.

Kategoria	2020 rok
Prognozowana liczba chorych na HAE	436
Udział chorych w wieku od 12 roku życia (<i>Czarnobilska 2017, Obtulowicz 2016</i>)	90,07%
Liczba chorych na HAE w wieku od 12 roku życia	393
Udział chorych z HAE objawowym (<i>Obtulowicz 2016</i>)	95,01%
Liczba chorych na objawowy HAE w wieku od 12 roku życia	373
Liczzebność populacji docelowej	

Udział chorych na HAE w wieku od 12 roku życia obliczono, na podstawie danych z prac *Obtulowicz 2016* oraz *Czarnobilska 2017*. Oszacowano, że **chorzy w wieku od 12 lat stanowią 90,07%** całkowitej populacji chorych na HAE w Polsce.

U większości chorych dziedziczny obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów takich jak obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy czy obrzęk górnych dróg oddechowych. Jednak u części chorych możliwa jest sytuacja, że przez wiele lat nie będą zgłaszać żadnych objawów (przebieg bezobjawowy). Ponieważ lanadelumab jest wskazany w leczeniu HAE o ciężkim przebiegu, oszacowano udział chorych, u których choroba ma przebieg objawowy. Zgodnie z pracą *Obtułowicz 2016*, przedstawiającą charakterystykę polskiej populacji chorych na HAE z krajowego rejestru, u **95,01%** (324 z 341) chorych **choroba ma przebieg objawowy**.

Kolejnym kryterium kwalifikacji do programu lekowego leczenia lanadelumabem jest [REDACTED]

[REDACTED] W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane ze szwedzkiego rejestru chorych na HAE Sweha-Reg (*Nordenfelt 2016*). Wybór tego źródła danych charakteryzujących populację chorych na HAE wydaje się być w pełni uzasadniony, ze względu na zbliżoną charakterystykę chorych ze Szwecji do pacjentów z polskiego rejestru. Stu dwóch chorych ze Szwecji włączonych do rejestru było w wieku od 1 do 87 lat, natomiast wiek chorych w Polsce wynosił od około 3 do 80 lat (*Obtułowicz 2009*). Poza tym, co równie istotne, chorzy, których dane przedstawiono w pracy *Nordenfelt 2016* otrzymywali zbliżone leczenie do polskich pacjentów. [REDACTED]

Podsumowując, szacowana populacja docelowa dla leczenia zapobiegawczego z udziałem produktu Takhzyro® w chwili obecnej wynosi ok. ■■■ chorych z HAE.

5 Opis ocenianej interwencji – TAKHZYRO® (lanadelumab)

Produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Produkt leczniczy Takhzyro® jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.

Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych 23 sierpnia 2018 r. (*FDA 2018*), a w Unii Europejskiej 22 listopada 2018 r. (*EMA 2020*). W Stanach Zjednoczonych lek ten uzyskał status „*breakthrough therapy*” nadawany terapiom stosowanym w leczeniu najpoważniejszych schorzeń, co do których na podstawie wstępnych dowodów naukowych istnieją przesłanki wskazujące na ich wyższość nad obecnie stosowanym leczeniem w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (*FDA 2018*). Lek ten uzyskał status leku sierocego zarówno na terytorium Unii Europejskiej, jak i Stanów Zjednoczonych (*EMA 2020, FDA 2018*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 1 października 2019 r. (*ChPL Takhzyro 2019*).

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji - Takhzyro® (lanadelumab).

Opis ocenianej interwencji - TAKHZYRO® (lanadelumab)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Blocks 2 & 3 Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower Dublin 2 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1340/001 (dla wnioskowanego opakowania o zawartości: 1 fiolka + 1 strzykawka + 2 igły)
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	22 listopada 2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	1 października 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki hematologiczne, leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym	
Kod ATC	B06AC05	
Dostępne preparaty	TAKHZYRO® 300 mg roztwór do wstrzykiwań	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną	

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Opis ocenianej interwencji - TAKHZYRO® (lanadelumab)

kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. *cleaved HMWK*, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.

Działanie farmakodynamiczne

Zależne od stężenia hamowanie kalikreiny osoczowej, mierzone na podstawie zmniejszenia stężenia cHMWK, wykazano po podawaniu podskórnym produktu leczniczego Takhzyro w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie u osób z HAE. Zależność PK-PD pomiędzy produktem leczniczym Takhzyro i cHMWK opisano za pomocą pośredniego modelu farmakologicznego reakcji typu narażenie-odpowiedź. Szybkość tworzenia cHMWK była maksymalnie zmniejszona o 53,7% przy IC_{50} 5705 ng/ml.

Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z HAE badano farmakokinetykę lanadelumabu po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej. Farmakokinetyka lanadelumabu wykazała liniową odpowiedź dawka-ekspozycja przy zastosowaniu dawek do 400 mg oraz powtarzalną ekspozycję po podawaniu podskórnym w okresie do 12 miesięcy. Bezwzględna biodostępność lanadelumabu po podaniu podskórnym nie została określona. W badaniu HELP u pacjentów leczonych dawką 300 mg co 2 tygodnie określono średnią (SD) pola pod krzywą w odstępach dawkowania w stanie stacjonarnym ($AUC_{tau,ss}$), maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym ($C_{max,ss}$) i minimalne stężenie w stanie stacjonarnym ($C_{min,ss}$) wynoszące odpowiednio 408 $\mu\text{g} \cdot \text{dobę}/\text{ml}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) i 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18). Przewidywany czas osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wynosił około 70 dni.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi około 5 dni. Miejsce wstrzyknięcia podskórnego (udo, ramię lub brzuch) i samodzielne podawanie nie wpływało na wchłanianie lanadelumabu.

Dystrybucja

Średnia (SD) objętość dystrybucji lanadelumabu u pacjentów z HAE wynosi 14,5 litra (4,53). Lanadelumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie przewiduje się, że będzie wiązał się z białkami osocza.

Eliminacja

Średni (SD) całkowity klirens lanadelumabu z organizmu wynosi 0,0297 l/h (0,0124), a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny farmakokinetyki lanadelumabu w szczególnych grupach pacjentów, w tym wyodrębnionych na podstawie płci, wieku, u kobiet w ciąży lub osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W populacyjnej analizie farmakokinetyki, po wprowadzeniu korekty ze względu na masę ciała, nie stwierdzono wpływu płci ani wieku (12 do 75 lat) na klirens lub objętość dystrybucji lanadelumabu. Mimo że masę ciała określono jako ważną zmienną towarzyszącą opisującą zmienność klirensu, schemat dawkowania 300 mg

Opis ocenianej interwencji - TAKHZYRO® (lanadelumab)	
	<p>raz na 2 tygodnie zapewniał wystarczającą ekspozycję dla wskazania.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</p> <p>Ze względu na to, że przeciwciała monoklonalne IgG są wydalane głównie przez katabolizm wewnątrzkomórkowy, nie przewiduje się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby będą miały wpływ na klirens lanadelumabu. Odpowiednio, w populacyjnej analizie farmakokinetyki zaburzenia czynności nerek (oszacowany GFR: 60 do 89 ml/min/1,73 m² [łagodne, N=98] i 30 do 59 ml/min/1,73m² [umiarkowane, N=9]) nie miały wpływu na klirens ani objętość dystrybucji lanadelumabu.</p>
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Takhzyro jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i>, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie tym produktem leczniczym należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentami z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie.</p> <p>Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, w szczególności u tych z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia.</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE.</p> <p>Pominięcie dawki</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Takhzyro należy poinstruować pacjenta, aby przyjął dawkę najszybciej jak to jest możliwe, przy czym odstęp między kolejnymi dawkami musi wynosić co najmniej 10 dni.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie przewiduje się, aby wiek wpływał na ekspozycję na lanadelumab. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na ekspozycję na lanadelumab. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności nerek wpływały na ekspozycję na lanadelumab lub profil bezpieczeństwa. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p>

Opis ocenianej interwencji - TAKHZYRO® (lanadelumab)	
	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Takhzyro u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego (sc.). Każda fiolka produktu leczniczego Takhzyro jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Wstrzyknięcie należy ograniczyć do zalecanych miejsc wstrzyknięcia: brzucha, ud i górnych zewnętrznych części ramion. Zalecane jest zmienianie miejsc wstrzyknięcia. Produkt leczniczy Takhzyro może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Identyfikacja pochodzenia</p> <p>Aby ułatwić identyfikację pochodzenia biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości</p> <p>Obserwowano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Takhzyro i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Ogólne</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W przypadku wystąpienia przełomowego napadu HAE należy rozpocząć zindywidualizowane leczenie za pomocą zatwierdzonego leku doraźnego. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lanadelumabu u pacjentów z prawidłową aktywnością C1-INH, u których występują napady HAE.</p> <p>Wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi</p> <p>Lanadelumab może wydłużyć czas kaolinowo-kefalinowy (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>, APTT) ze względu na interakcję lanadelumabu z testem APTT. Odczynniki stosowane w teście laboratoryjnym APTT inicjują wewnętrzną koagulację poprzez aktywację kalikreiny osoczowej w układzie kontaktowym. Hamowanie kalikreiny osoczowej przez lanadelumab może wydłużyć APTT w tym teście. Żadna ze zwiększonych wartości APTT u pacjentów leczonych produktem pomocniczym Takhzyro nie była związana z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych krwawień. Nie występowały różnice pomiędzy grupami leczenia pod względem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>international normalised ratio</i>, INR).</p> <p>Zawartość sodu</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>

Opis ocenianej interwencji - TAKHZYRO® (lanadelumab)**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Leczenie tym produktem leczniczym należy rozpoczynać i prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentami z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Takhzyro® nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/02/2020).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Takhzyro® nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Takhzyro® w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Takhzyro® odnaleziono na stronach: AWMSG, NICE, HAS, PBAC, CADTH, SMC oraz NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Takhzyro®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2018	bd.	Ocena wstrzymana ze względu na trwającą ocenę w NICE.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2019	pozytywna	Eksperti NICE zarekomendowali produkt leczniczy Takhzyro® jako opcję terapeutyczną w celu zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, jednak decyzja jest związana z dodatkowymi warunkami, które szczegółowo opisano pod tabelą.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2018	nd.	Dokument dotyczący identyfikacji opcji terapeutycznych dla leku Takhzyro® stosowanego jako leku z czasowym zezwoleniem na użytkowanie (ATU).
		2019	nd.	Dokument dotyczący podjęcia decyzji o przeprowadzeniu oceny efektywności klinicznej i kosztowej leku Takhzyro®.
		2019	pozytywna	Komisja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Takhzyro® w ramach leków finansowanych we wskazaniu do rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających, ciężkich ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci i dorosłych w wieku ≥ 12 lat po niepowodzeniu leczenia I rzutu przez 3-6 miesięcy.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2019	negatywna	Nie rekomenduje się stosowania lanadelumabu jako rutynowej profilaktyki nawracających napadów HAE.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2019	pozytywna	Komitet ekspertów CADTH zalecił refundację leku Takhzyro® w ramach rytunowego zapobiegania napadom HAE, jednak decyzja jest związana z dodatkowymi warunkami, które szczegółowo opisano pod tabelą.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2019	pozytywna	W ramach oceny SMC wydano pozytywną rekomendację dla leku Takhzyro® jako terapii zapobiegającej nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, jednak decyzja jest związana z dodatkowymi warunkami, które szczegółowo opisano pod tabelą.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	bd.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2019/2020	bd.	Ocena w toku.

Na portalu internetowym *All Wales Medicines Strategy Group* odnaleziono informację o odroczeniu wydania decyzji dla leku Takhzyro® ocenianego we wskazaniu profilaktyka rutynowa nawracających

napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych ze względu na trwającą ocenę w NICE (*AWMSG 2018*).

Eksperci **National Institute for Health and Care Excellence** zarekomendowali produkt leczniczy Takhzyro® jako opcję terapeutyczną w celu zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, pod warunkiem, że:

1. chorzy kwalifikują się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy, zgodnie z zasadami stosowanymi przez komitet NHS (a więc wystąpiły u nich co najmniej 2 istotne klinicznie napady [odpowiadające definicji przyjętej przez komitet NHS] w ciągu tygodnia przez okres 8 tygodni, pomimo stosowania doustnego leczenia profilaktycznego lub w przypadku, gdy taka terapia jest przeciwwskazana lub nietolerowana),
2. najniższa częstość dawkowania lanadelumabu będzie stosowana zgodnie ze wskazaniami charakterystyki produktu leczniczego, czyli jeśli u chorego nastąpiło stabilne ustąpienie napadów (*stable, attack-free phase*),
3. podmiot odpowiedzialny dostarczy lek Takhzyro® zgodnie z ustaleniami handlowymi (*NICE 2019*).

Na stronach internetowych francuskiej agencji **Haute Autorité de Santé** odnaleziono dokument prezentujący podsumowanie rozważań dotyczących opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów francuskich we wskazaniach rozpatrywanych dla leku Takhzyro® jako leku z czasowym zezwoleniem na użytkowanie, tj.:

1. rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, gdy leczenie obecnie stosowane w rutynowej profilaktyce jest skuteczne lub dostępne,
2. rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, gdy leczenie obecnie stosowane w rutynowej profilaktyce jest nieskuteczne lub niedostępne.

W pierwszym z rozpatrywanych wskazań długotrwała i regularna profilaktyka opiera się na stosowaniu progestagenów u kobiet, kwasu traneksamowego (poza wskazaniami) lub danazolu (poziom refundacji 65%), niezalecanego u kobiet i dzieci z uwagi na działanie androgenowe. Na terenie Francji dostępny jest również lek CINRYZE® (poziom refundacji 65%) stosowany w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i na-

wracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W drugim z rozważanych wskazań nie zidentyfikowano opcji terapeutycznych (HAS 2018). Należy zauważyć, że lek Takhzyro® finansowany był początkowo w ramach *Autorisation Temporaire d'Utilisation* (ATU) tj. w 100% finansowany ze środków publicznych (MSS 2019). Ścieżka ta jest dedykowana lekom stosowanym m.in. w leczeniu chorób rzadkich w przypadku braku alternatywnych opcji terapeutycznych dopuszczonych do obrotu na terenie Francji w danym wskazaniu, w przypadku gdy przewidywany jest dodatni bilans korzyści do strat (Natz 2012). 9 stycznia 2019 r. z uwagi na przekroczenie przez płatnika publicznego zakładanego progu wydatków na tą terapię (20 milionów €) podjęto decyzję o przeprowadzeniu pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej leku Takhzyro® we wskazaniu rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (HAS 2019). W czerwcu 2019 r. opublikowano wyniki oceny efektywności klinicznej i zasadności finansowania produktu leczniczego Takhzyro®. Komisja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie uwzględnienia Takhzyro® (lanadelumab) na liście leków refundowanych we wskazaniu do rutynowego leczenia nawracających, ciężkich ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów u wieku ≥ 12 lat, u których prewencyjne leczenie l rzutu było nieskuteczne (HAS 2019a).

Na portalu internetowym australijskiej agencji HTA *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono ocenę wniosku o refundację leku Takhzyro® w ramach profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, u których zastosowanie danazolu jest klinicznie niewłaściwe lub nieskuteczne (w ciągu poprzednich 12 miesięcy wystąpiły u nich napady HAE zagrażające życiu lub odnotowano u nich co najmniej 12 leczonych napadów HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy). Rekomendacja jest negatywna – agencja nie rekomenduje umieszczenia na liście leków refundowanych lanadelumabu jako rutynowej profilaktyki nawracających napadów HAE. Podkreślono przy tym, że potrzeba i rola kliniczna lanadelumabu są szersze niż w przypadku dożylnych inhibitorów C1-esterazy i dlatego przedstawiona mimializacja kosztów oceniona została jako małoinformatywna. Dodatkowo za niepewną uznano liczbę pacjentów spełniających kryteria *National Blood Authority* w profilaktycznym leczeniu inhibitorem C1-esterazy oraz zauważono, że przedstawione dowody pośrednie nie wykazały nie gorszej skuteczności lanadelumabu w porównaniu do dożylnych lub podskórnych inhibitorów C1-esterazy. Wskazano, że ponowny wniosek powinien obejmować szerszą populację niż określona kryteriami *National Blood Authority* dla dożylnych inhibitorów C1-esterazy oraz być oparty na analizie kosztów-użyteczności w odniesieniu do opieki standardowej (PBAC 2019).

Komitet eksperów *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* zalecił refundację leku Takhzyro® (w formie obniżenia ceny produktu [*reduced price*]) w ramach rytunowego zapobiegania napadom HAE, ale wskazał jednocześnie, że chorzy muszą spełnić następujące warunki wstępne (poza określonymi także kryteriami ponownej oceny, jak i przerwania terapii): wiek ≥ 12 lat, diagnoza dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II wykonana przez lekarza specjalistę oraz wystąpienie co najmniej 3 napadów HAE w ciągu jakiegokolwiek 4-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagały terapii we wstrzyknięciu stosowanej w przypadku ostrych ataków (*acute injectable treatment*) (CADTH 2019).

Odnaleziono także rekomendację HTA *Scottish Medicines Consortium* dotyczącą oceny produktu leczniczego Takhzyro® jako terapii zapobiegającej nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Była ona pozytywna, jednak SMC ograniczyło ją do pacjentów z HAE typu I lub II, którzy kwalifikują się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy (SMC 2019).

W przypadku niemieckiego systemu refundacji leków należy zwrócić uwagę, że leki sieroce podlegają odmiennej procedurze oceny. Leki sieroce, jak Takhzyro®, po rejestracji wskazania na terenie UE zostają refundowane w warunkach niemieckich aż do momentu, gdy koszt finansowania przekracza 50 milionów € w ciągu roku (Bouslouk 2016). Wobec powyższego produkt leczniczy Takhzyro® nie był początkowo oceniany przez agencję oceny technologii medycznych pod kątem efektywności klinicznej IQWiG (IQWiG 2019), ale został refundowany na terenie Niemiec (Bouslouk 2016).

Na stronie *National Centre for Pharmacoeconomics* odnaleziono tylko informacje o trwającej ocenie produktu Takhzyro® jako rutynowej prewencji nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (NCPE 2020).

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2020 r.

7 Dobór komparatorów

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

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zapobiegania napadom HAE zagrażającym życiu pacjentów. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi, jak i zagranicznymi, w ramach postępowania pierwszego wyboru stosowany jest osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH), natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenie antyfibrynolityczne (*GASMS 2019, HAEA MAB 2016, Porębski 2018a, WAO/EAACI 2018, Farkas 2017, Longhurts 2015, NMG 2014, CHAN 2014, HAIWG 2014, USHAA 2013*).

W Polsce spośród leków stanowiących osoczopochodny koncentrat C1-INH finansowaniem ze środków publicznych objęty jest wyłącznie Berinert®, jednak może być on stosowany wyłącznie w celu przerwania ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną (*MZ 27/06/2019*), co jest zgodne z zakresem jego wskazań rejestracyjnych: leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (*ChPL Berinert 2017*). Dodatkowo lek ten może być podawany chorym jako element planowego postępowania przedzabiegowego (tj. zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród), w celu zapobiegania stanom ostrym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*MZ 27/06/2019*). Należy jednak podkreślić, że żadne z wyżej opisanych nie stanowi postępowania właściwego dla długoterminowego, rutynowego zapobiegania atakom HAE.

Obecnie na terenie Unii Europejskiej do obrotu dopuszczony jest koncentrat C1-INH stosowany w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego: Cinryze® (*ChPL Cinryze 2019*), jednak nie jest on finansowany w warunkach polskich, nie był również przedmiotem oceny przez

AOTMiT. Ponadto, wskazanie rejestracyjne produktu Cinryze® jest w szczególności skierowane do pacjentów, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u chorych z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym ataków HAE (*ChPL Cinryze 2019*).

Ogółem, ocenie przez AOTMiT poddano jedynie jeden lek stosowany w długoterminowym zapobieganiu napadom HAE: należący do grupy androgenów Winstrol® (stanazolol). Należy podkreślić, że produkt ten nie posiada rejestracji na terenie Europy. Lek został zarejestrowany na terenie USA w 1962 roku, jednak jego aktualny status oznaczony jest jak „*discontinued*” (*FDA 2019*). Finansowanie tego leku ze środków publicznych rozpatrywano w ramach procedury importu docelowego, jednak z uwagi na nieliczne i niskiej jakości dowody naukowe dotyczące skuteczności terapii nie otrzymał on pozytywnej rekomendacji (*AOTMiT 41/2015*, *AOTMiT 66/2015*). Innym lekiem z grupy androgenów wymienianym przez wytyczne praktyki klinicznej i dopuszczonym do stosowania na terenie Polski jest danazol. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie i zespołu mielodysplastycznego (*MZ 27/06/2019*), jednak zakres wskazań rejestracyjnych nie obejmuje dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*ChPL Danazol Polfarmex 2016*). Należy również podkreślić, że zgodnie z danymi literaturowymi danazol powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską ze względu na liczne działania niepożądane i możliwość interakcji z innymi lekami, nie należy go również podawać dzieciom, kobietom w ciąży, pacjentom z chorobami nowotworowymi (nowotworami hormonozależnymi piersi, prostaty), w zespole nerczycowym czy osobom z upośledzoną funkcją wątroby (*Piotrowicz-Wójcik 2018*).

Podobnie w przypadku leku antyfibrynolitycznego, jakim jest kwas traneksamowy, jest on finansowany ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (*MZ 27/06/2019*), jednak zakres wskazań rejestracyjnych nie obejmuje dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*ChPL Exacyl 2016*, *ChPL Tranexamic acid Accord 2017*). Według danych literaturowych można rozważać go w rutynowym leczeniu zapobiegawczym ataków HAE u dzieci lub gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne (*Piotrowicz-Wójcik 2018*). W polskich warunkach zatem zastosowanie androgenów lub leczenia antyfibrynolitycznego miałyby charakter postępowania poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*), a dodatkowo nie jest objęte refundacją.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy wskazać, że wśród pacjentów polskich istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów choroby, gdyż nie są dostępne żadne opcje objęte finansowaniem w tym wskazaniu, a dodatkowo

wspominane przez wytyczne starsze, mniej skuteczne i obciążone licznymi działaniami niepożądanymi preparaty obejmujące androgeny i antyfibrynolityki nie mają rejestracji umożliwiającej ich zastosowanie we wspomnianej populacji (*off-label*).

W związku z powyższym właściwy komparator dla ocenianej interwencji stanowić będzie brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Tabela 25. Podsumowanie informacji o potencjalnych komparatorach leku Takhzyro w długoterminowym rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE.

Lek	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w warunkach polskich	Wskazanie refundacyjne	Komparator leku TAKHZYRO	Uzasadnienie
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Berinert®	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (<i>hereditary angioedema</i> – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (<i>ChPL Berinert 2017</i>)	TAK, jednak nie obejmuje wnioskowanego wskazania	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną. Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Lek niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu Lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce
antyandrogeny np. danazol	Danazol Polfarmex®	Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy. Danazol Polfarmex może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne. Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej. Danazol Polfarmex powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne lub niewskazane. (<i>ChPL Danazol Polfarmex 2016</i>)	TAK, jednak nie obejmuje wnioskowanego wskazania	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Lek niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu Lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce Lek zalecany z wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna jedynie w przypadku braku dostępności innych leków (stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym) Niskiej jakości dowody na skuteczność terapii Stosowanie leku związane z występowaniem szeregu działań niepożądanych, wymaga obserwacji lekarskiej

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Lek	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w warunkach polskich	Wskazanie refundacyjne	Komparator leku TAKHZYRO	Uzasadnienie
leki antyfibrynolityczne, np. kwas traneksamowy	Exacyl®	Krwawienia spowodowane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą. Krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym. Krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku: krwawień z dróg rodnych (spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi lub występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy), krwawień z przewodu pokarmowego, krwiomoczu z dolnych dróg moczowych spowodowanego: gruczolakiem gruczołu krokowego lub nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego lub kamicą nerkową lub krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego; krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków) (ChPL Exacyl 2016).	TAK, jednak nie obejmuje wnioskowanego wskazania	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Lek niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu • Lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce • Lek zalecany z wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna jedynie w przypadku braku dostępności innych leków (stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

8 Dobór punktów końcowych

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

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

Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż ocena śmiertelności/przeżycia chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest utrudniona z uwagi na stosowaną powszechnie i zalecaną wytycznymi klinicznymi, a także refundowaną w polskich warunkach praktykę polegającą na podawaniu pacjentom leków ratunkowych przerywających ataki HAE, które mogłyby zagrażać ich życiu. Z tego też względu, a także uwzględniając rzadkość ocenianego schorzenia i niską liczebność populacji poddawaną ocenie w badaniach ocena przeżycia całkowitego jest niezwykle trudna do wykonania.

Jednak to właśnie ataki przebiegające z wystąpieniem szeregu objawów są najbardziej charakterystyczne dla obrazu klinicznego HAE, obniżając jakość życia i zwiększając ryzyko śmiertelnych powikłań. W celu identyfikacji ataków i oceny ich ciężkości można posługiwać się narzędziem *HAE Attack Assessment and Reporting Procedures (HAARP)*, na którego podstawie oceniw w danym okresie czasu poddaje się:

- liczbę ataków HAE,
- liczbę ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego,
- liczbę ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,
- liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie – odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie częstości ataków choroby o $\geq 50\%$; $\geq 70\%$ lub $\geq 90\%$ w stosunku do stanu wyjściowego,
- liczbę ataków HAE zagrażających życiu (z ang. *high-morbidity attacks*) – jakikolwiek atak choroby o ciężkim nasileniu, dotyczący krtani, istotny hemodynamicznie lub wymagający hospitalizacji,

- czas do wystąpienia pierwszego ataku HAE oraz liczbę dni bez ataków HAE.

Częstość występowania ataków HAE oraz ich ciężkość znacząco wpływa na jakość życia pacjentów, dlatego celowa jest ocena wpływu leczenia na ten parametr, w tym za pomocą dedykowanych kwestionariuszy AE-QoL (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*). Istotne jest również przeprowadzenie porównawczej oceny bezpieczeństwa.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TAKHZYRO® stosowanego w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w ramach proponowanego programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących lanadelumabu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 26. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat; z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, [REDACTED] (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego pacjenci z innych grup wiekowych (< 12 lat)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	ści, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie [REDAKTOWANE])	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL; dawka początkowa 300 mg co 2 tygodnie s.c. (e2w) lub co 4 tygodnie s.c. (e4w) 	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab w przerywaniu napadu HAE (leczenie doraźne) lanadelumab w nieprawidłowym dawkowaniu (niezgodnym z ChPL)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego; odpowiedź na leczenie; chorzy bez ataków HAE; dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku; liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. <i>high-morbidity attacks</i>); jakość życia; bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka i farmakodynamika
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków
	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne oceniające lanadelumab 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi przeglądy systematyczne oceniające inne leki

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

9.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (lanadelumab) i komparatorem zasadne jest, aby przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility*

Analysis) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Takhzyro® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Takhzyro® (lanadelumab) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Takhzyro® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do profilaktyki z zastosowaniem lanadelumabu. W oparciu

o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

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

10 Załączniki

10.1 Wytyczne praktyki klinicznej – część zaleceń dotycząca wskaza- nia innego niż rutynowe leczenie nawracających napadów HAE

10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 sformułowane przez Sekcję HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (*Porębski 2018a*).

W niniejszym dokumencie autorzy wydzielili zalecenia dotyczące leczenia ataków HAE, długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracającym atakom choroby, krótkoterminowego leczenia przedzabiegowego zapobiegającego atakom oraz leczenia domowego.

Leczenie ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH

Głównym elementem terapii jest **substytucja** niedoborowego inhibitora C1 składowej dopełniacza, **blokowanie receptora bradykininowego typu 2** lub **blokowanie kalikreiny**.

Wśród preparatów stanowiących leczenie substytucyjne wyróżnia się:

- preparaty osoczopochodne np. Berinert®, Cinryze®;
- preparaty rekombinowane np. Ruconest®.

Dawkowanie w terapiach substytucyjnych przeliczane jest na 1 kg masy ciała, podawane dożylnie. Powyższe technologie medyczne wymagają odpowiedniego przygotowania.

Wśród preparatów stanowiących blokery receptora bradykininowego typu 2 wyróżnia się:

- antagonistę receptora bradykininowego np. Firazyr®.

Preparat podawany jest podskórnie w stałej dawce.

Leczenie ataków HAE należy rozpoczynać tak szybko, jak to tylko możliwe, szczególnie jeżeli obrzęk zlokalizowany jest w obrębie górnych dróg oddechowych. W przypadku braku dostępu do powyższych

preparatów można zastosować świeżo mrożone osocze (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*) (Porębski 2018a).

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Obrzęk wynikający z urazu może pojawić się do 48 godzin od zadziałania bodźca. Szczególne ryzyko wiąże się z zabiegami w okolicach twarzoczaszki i górnych dróg oddechowych, np. zabiegi stomatologiczne, tonsillektomia, endoskopia przewodu pokarmowego i oddechowego, intubacja. Poza profilaktycznym leczeniem przedzabiegowym, podczas procedury powinien być również dostępny preparat przerywający atak, ponieważ obrzęk może wystąpić pomimo prawidłowego zaopatrzenia prewencyjnego. Lekiem rekomendowanym przez członków Polskiego Towarzystwa Alergologicznego jest **osoczopochodny C1-INH** (pdC1-INH) podawany w dawce terapeutycznej na krócej niż 6 godzin przed zabiegiem. Alternatywnie zaleca się zastosowanie **osocza świeżo mrożonego** (FFP) (Porębski 2018a).

10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

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

W wytycznych europejskich towarzystw naukowych ESID i ERN RITA (ESID & ERN RITA 2020) zauważono, że rozwój terapii substytucyjnych niedoborów inhibitora C1, jak również innych leków opracowanych w celu przezwyciężenia wpływu niedoboru inhibitora C1 wpłynął na zwiększenie możliwości leczenia chorych na HAE.

Wśród metod **leczenia ostrych ataków HAE** wymieniono:

- **C1-INH podawany dożylnie** w leczeniu ostrych ataków w okolicy twarzy, brzucha i gardła (**Beriner[®]**);
- **C1-INH podawany dożylnie** w leczeniu ostrych ataków u dorosłych i młodzieży (**Ruconest[®]**);
- **agonistę receptora bradykininy B2 - Firazy[®]**;
- **ekalantyd (Kalbitor[®])**.

Następujące terapie: kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze oraz osocze poddane inaktywacji czynników chorobotwórczych metodą rozpuszczalnik/detergent, określono jako metody stosowane „historycznie” w leczeniu HAE. Z uwagi na ograniczoną skuteczność i ryzyko działań niepo-

żądanych nie są one obecnie rekomendowane do stosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne lepsze opcje nie są dostępne.

10.1.2.2 Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)

Odnaleziono stanowisko dotyczące postępowania w przypadku rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego opublikowane w 2020 roku przez ekspertów *Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA 2020).

Leczenie ostrego ataku HAE

Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że ataki w postaci obrzęków u pacjentów z HAE nie będą reagowały na standardowe leczenie antyhistaminikami, GKS i adrenaliną. Natychmiastowego leczenia wymagają ataki obrzęku w okolicy gardła i ustnej części gardła. Wśród dostępnych opcji leczenia wymieniono **antagonistę receptorów dla bradykininy – ikatybant** (Firazyr®) i **C1-INH** (Berinert® i.v., Cinryze®). Autorzy podkreślają, że ikatybant może być podawany podskórnie i po odpowiednim przeszkoleniu chorego nie wymaga regularnych wizyt w placówkach medycznych – dlatego jest leczeniem preferowanym w ramach I linii terapii. Preparaty C1-INH są podawane dożylnie, w związku z czym wymagają pomocy ze strony wykwalifikowanego personelu. W wytycznych podkreślono jednak specyficzne wskazania, w których C1-INH będą preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu ostrych ataków HAE:

- ciąża i laktacja,
- dzieci < 2 r.ż.,
- nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ikatybantu,
- brak skuteczność ikatybantu.

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Celem profilaktyki krótkotrwałej jest przygotowanie pacjentów do przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych i chirurgicznych w obrębie głowy i szyi. W zależności od ryzyka związanego z planowaną procedurą zalecane są:

- procedury wysokiego ryzyka – koncentrat C1-INH 1-6 godzin przed procedurą (Berinert® i.v. jest refundowany w tym wskazaniu w Australii) i powinien być dostępny również pooperacyjnie; brak jest badań na temat profilaktycznego stosowania ikatybantu, a z uwagi na krótki okres półtrwania nie jest to najlepszy środek zapobiegawczy;

- procedury niskiego ryzyka – przeleczenie nie jest wymagane, niemniej koncentrat C1-INH i.v. lub ikatybant powinny być dostępne jako leczenie ratunkowe.

W przypadku niedostępności Berinert® i.v., przed małymi zabiegami dentystycznymi i medycznymi można zastosować danazol (lub zwiększyć dawkę tego leku, jeśli już jest stosowany przez pacjenta). Na wypadek niepowodzenia takiego leczenia zapobiegawczego ratunkowo powinien być dostępny koncentrat C1-INH i.v. lub ikatybant.

10.1.2.3 Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN)

W 2019 roku opublikowano rekomendacje oparte na dowodach naukowych dotyczące postępowania z chorym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, opracowane przez kanadyjski komitet *Canadian Hereditary Angioedema Network*, we współpracy z międzynarodowym zespołem ekspertów (*CHAN 2019*).

Leczenie ostrych ataków obrzęku

Sformułowano następujące zalecenia:

- W leczeniu ostrych ataków obrzęku powinna być stosowana skuteczna terapia, w celu zmniejszenia czasu trwania i nasilenia ataków [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Dożylny C1-INH** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Ikatybant** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Ekalantyd** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Dożylny rekombinowany C1-INH** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *high*; SoR: *strong*].
- **Atenuowane androgeny** nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- **Kwas traneksamowy** nie powinien być stosowane w leczeniu ostrych ataków obrzęku [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- **Mrożone osocze** może być stosowane w leczeniu ostrych ataków obrzęku, jeśli inne rekomendowane terapie nie są dostępne [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- Leczenie ataków powinno być wdrożone wcześniej, w celu zmniejszenia chorobowości [LoE: *moderate*; SoR: *strong*] i śmiertelności [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].

- Każdy atak obrzęku naczynioruchowego w okolicy górnych dróg oddechowych jest stanem nagłym i powinien być pilnie leczony [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- W leczeniu ataków u ciężarnych kobiet z HAE typu 1 lub 2 leczeniem z wyboru jest **osoczopochodny C1-INH** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- Wszyscy pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem HAE powinni mieć dostęp do leczenia ostrych ataków obrzęku, łącznie z pacjentami bezobjawowymi [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- **Dożylny C1-INH** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego typu I lub II u pacjentów pediatrycznych [LoE: *moderate*; SoR: *strong*].
- **Ikatybant** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego typu I lub II u pacjentów pediatrycznych [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- **Dożylny rekombinowany C1-INH** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego typu I lub II u pacjentów pediatrycznych [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].
- **Ekalantyd** jest terapią skuteczną w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego typu I lub II u młodzieży [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Sformułowano następujące zalecenia:

- Wdrożenie krótkoterminowego leczenia zapobiegawczego powinno zostać rozważone przed wystąpieniem znanych czynników wyzwalających specyficznych dla danego pacjenta oraz przed jakąkolwiek procedurą medyczną, chirurgiczną lub dentyścyczną [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- Terapie stosowane w leczeniu ostrych ataków HAE powinny być dostępne w trakcie i po wykonaniu procedury [LoE: *low*; SoR: *strong*].
- W krótkoterminowym leczeniu zapobiegawczym u chorych na HAE powinien być stosowany **dożylny osoczopochodny C1-INH** [LoE: *consensus*; SoR: *strong*].

10.1.2.4 German Association of Scientific Medical Societies (GASMS)

W 2019 roku wydano rekomendacje stanowiące konsensus niemieckich towarzystw naukowych dotyczący postępowania w przypadku pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym i niedoborem C1 inhibitora. Autorzy zwracają uwagę na dwie wiodące metody postępowania w przypadku pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jeden schemat leczenia opiera się na

stosowaniu terapii „na żądanie” dotyczącej podawania leczenia w momencie wystąpienia jawnych objawów ataku z naciskiem na podanie leków tak szybko, jak to tylko możliwe. Kluczowym założeniem drugiego podejścia jest prewencja występowania ataków HAE (rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE). W obydwu strategiach pacjenci muszą być wyposażeni w lek „na żądanie” w razie nagłego wystąpienia ataku, ponieważ pomimo dużej skuteczności leczenia zapobiegawczego, chorzy są mimo wszystko narażeni na wystąpienie epizodu obrzęku.

Leczenie ostrego ataku HAE

Decyzja dotycząca wyboru odpowiedniego preparatu do stosowania w leczeniu ataku HAE powinna być podjęta indywidualnie dla każdego pacjenta. Wśród produktów leczniczych zalecanych przez niemieckich ekspertów rekomenduje się stosowanie **pdC1-INH, rhC1-INH ikatybantu, FFP**:

- **C1-INH** – leczenie powinno zostać wdrożone tak szybko, jak to tylko możliwe. Nie stwierdza się tzw. efektu z odbicia, tj. krótkotrwałego nawrotu obrzęku po wstrzyknięciu preparatu. Eksperci zalecają stosowanie produktu Berinert® w typie I i II HAE zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Zalecana dawka to 20 IU/kg m.c. Produkt leczniczy Cinryze® jest przez autorów wytycznych zalecany do stosowania w leczeniu ostrych ataków HAE u młodzieży i dorosłych w dawce 1000 IU. Eksperci podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa C1-INH. W leczeniu ataku HAE zwrócono również uwagę na możliwość zastosowania rekombinowanego C1-INH – **rhC1-INH** (Ruconest®), który jest zalecany do stosowania u dorosłych pacjentów.
- **Ikatybant** – stanowi syntetyczny dipeptyd działający hamująco na receptor bradykininowy typu 2, podawany podskórnie. Autorzy zwrócili uwagę, że w badaniach klinicznych zaobserwowano występowanie efektu „z odbicia” po ≥ 6 h od podania u 10% chorych. Wśród zalecanych preparatów wyróżniono możliwość zastosowania produktu leczniczego Firazyr®, które może być zastosowany w każdej grupie wiekowej.
- **FFP** – na podstawie serii badań obserwacyjnych wydaje się, że podanie 500 ml FFP może być skuteczne w leczeniu ostrych ataków HAE. Ze względu na brak wiarygodnych doniesień naukowych powyższe postępowanie powinno być wdrażane u pacjentów, u których inne terapie nie są dostępne (GASMS 2019).

Autorzy wytycznych podkreślają, że w momencie tworzenia wytycznych w Niemczech dostępnych było 5 preparatów zalecanych w leczeniu ostrego ataku HAE: Berinert® (C1-INH), Firazyr® (ikatybant), Cinryze® (C1-INH), Ruconest® (rhC1-INH) oraz FFP. Za wyjątkiem osocza świeżo mrożonego, pozostałe

technologie mogą być stosowane w ramach I linii leczenia ataku. Autorzy wytycznych nie podali zalecanej kolejności stosowania terapii, a wybór leku uzależniają od indywidualnych cech pacjenta. Jedynie FFP rekomenduje się do stosowania, gdy powyższe terapie nie są dostępne. Autorzy wytycznych nie zalecają stosowania kwasu traneksamowego i androgenów w leczeniu ostrych ataków (GASMS 2019).

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Zaleca się, aby w miarę możliwości wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę krótkoterminową 1 h przed interwencją polegającą na interwencji w zakresie górnych dróg oddechowych lub układu pokarmowego. Autorzy rekomendacji zalecają stosowanie **C1-INH** (GASMS 2019).

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

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2018 roku, opracowane przez panel ekspertów komitetów *World Allergy Organization* oraz *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* dotyczące diagnostyki i postępowania z chorymi z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Leczenie na żądanie („on demand treatment”) (leczenie ostrych ataków HAE)

Eksperti WAO/EAACI rekomendują stosowanie terapii na żądanie w leczeniu każdego ataku HAE, szczególnie w przypadku zajęcia górnych dróg oddechowych. Ponadto, zaleca się wdrożenie leczenia tak szybko, jak to tylko możliwe. Wczesne terapie **C1-INH**, **ekalantydem** lub **ikatybantem** zapewniają lepszą odpowiedź na leczenie podczas późniejszej terapii. Autorzy podkreślają, że wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego leczenia wiąże się z krótszym czasem do ustąpienia objawów oraz krótszym całkowitym czasem trwania ataku niezależnie od ciężkości nasilenia.

W przypadku braku dostępności wyżej wymienionych technologii, autorzy rekomendują zastosowanie odpowiednio przygotowanego osocza SDP (z ang. *solvent detergent-treated plasma*). W przypadku braku dostępności SDP możliwe jest zastosowanie osocza świeżo mrożonego (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*). Warto zwrócić uwagę, że autorzy wytycznych nie zalecają stosowania preparatów antyfibrynolitycznych (np. kwasu traneksamowego) lub androgenów (np. danazolu) w leczeniu ataków HAE ze względu na brak lub minimalną skuteczność tych preparatów w niniejszym wskazaniu (WAO/EAACI 2018). W tabeli poniżej podsumowano informacje zawarte w wytycznych dotyczące zalecanych preparatów w leczeniu ataków HAE.

Tabela 27. Technologie zalecane przez WAO/EAACI do stosowania w ramach leczenia na żądanie (WAO/EAACI 2018).

C1-INH	Inhibitory kalikreiny	Antagonista receptora dla bradykininy
<p><u>Osoczo pochodne</u> (pdC1-INH)</p> <p>w momencie tworzenia wytycznych dostępne były dwa preparaty: Berinert i Cinryze zalecane przez autorów publikacji. Preparaty należące do tej grupy leków charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa i niskim ryzykiem reakcji alergicznych. Współczesne preparaty są ponadto pozbawione ryzyka transmisji HBV, HCV i HIV.</p> <p><u>Rekombinowane</u> (rhC1-INH, <i>recombinant human C1-INH</i>)</p> <p>w momencie tworzenia wytycznych dostępny był jeden preparat – Ruconest. rhC1-INH mogą być stosowane w każdym typie HAE zarówno u dorosłych jak i u dzieci.</p>	<p>Ekalantyd</p> <p>możliwe leczenie wszystkich ataków HAE w typach I i II u dzieci ≥ 12 r.ż. i dorosłych. Autorzy zwracają uwagę na możliwość ciężką reakcję nadwrażliwości w postaci anafilaksji (3-4%). Preparat musi być podany przez wykwalifikowany personel medyczny.</p>	<p>Ikatybant</p> <p>przeznaczony do samodzielnego podawania „na żądanie” w przypadku każdego ataku HAE u dorosłych (> 18 r.ż.). Profil bezpieczeństwa preparatu jest dobry za wyjątkiem częstego występowania przejściowych, miejscowych reakcji w miejscu podania.</p>

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Autorzy podkreślają, że podczas wielu zabiegów w okolicach górnego odcinka układu oddechowego i pokarmowego, w wyniku urazu może dojść do obrzęku, który typowo pojawia się po 48 godzinach. Przedzabiegowa profilaktyka zapewnia zmniejszenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Autorzy wytycznych zalecają stosowanie **C1-INH** przedzabiegowo w ramach profilaktyki krótkoterminowej. Preparat powinien zostać podany zaraz przed rozpoczęciem procedury. Wyróżnia się także możliwość zastosowania **FFP**, jednak eksperci WAO/EAACI zwracają uwagę, że profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny niż C1-INH, wobec powyższego FFP stanowi technologię zalecaną w ramach II linii leczenia. Autorzy wytycznych nie zalecają zastosowania androgenów i kwasu traneksamowego w profilaktyce przedzabiegowej (WAO/EAACI 2018).

10.1.2.6 Międzynarodowy konsensus ekspertów

W 2017 roku opublikowano konsensus międzynarodowych ekspertów dotyczący diagnostyki i postępowania z pacjentami pediatrycznymi i podejrzeniem rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (Farkas 2017).

Leczenie ataków HAE

Eksperti podkreślają, że ostre ataki HAE, w szczególności dotyczące górnych dróg oddechowych, powinny być leczona tak szybko jak to tylko możliwe. Wśród preparatów zalecanych do stosowania w powyższej sytuacji rekomenduje się: **pdC1-INH, rhC1-INH, ekalantyd, ikatybant**.

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Wskazaniem do zastosowanie profilaktyki krótkoterminowej jest potencjalne narażenie chorego na specyficzne czynniki, które mogą wyzwolić atak HAE. W przypadku większości mniejszych interwencji zaleca się przygotowanie ewentualnego leczenia „na żądanie” i zastosowanie go w razie wystąpienia epizodu obrzęku. W przypadku procedur bardziej inwazyjnych postępowanie profilaktyczne jest niezbędne. Zaleca się zastosowanie **pdC1-INH** (Berinert®). W przypadku, gdy standardowe leczenie „na żądanie” nie jest dostępne przed przystąpieniem do zabiegu, można rozważyć: **androgeny, leki antyfibrynolityczne**. Leczenie profilaktyczne powinno się rozpocząć przynajmniej 5 dni przed procedurą i być kontynuowane przez 2 dni po (Farkas 2017).

10.1.2.7 US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board

W 2016 roku zespół składający się z 11 członków **Medical Advisory Board** posiadających duże doświadczenie w leczeniu dzieci, wraz z członkami *HAE Patient's Association* opracował konsensus dotyczący rekomendacji w rozpoznawaniu i leczeniu ataków i zapobiegawczego leczenia nawracających ataków HAE u dzieci z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAEA MAB 2016).

Leczenie ostrego ataku HAE

Celem leczenia ostrego ataku HAE jest zmniejszenie ryzyka śmiertelności i zapewnienie dziecku prawidłowego rozwoju. W momencie tworzenia rekomendacji w leczeniu „na żądanie” u dzieci zarejestrowany przez FDA był jeden preparat **pdC1-INH** (Berinert®). U dzieci w wieku ≥ 12 lat możliwe jest również zastosowanie inhibitora kalikreiny – **ekalantydu**. W leczeniu ostrego ataków HAE wyróżnia się także skuteczność produktu **ikatybant**.

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

W przypadku wykonywania procedur stomatologicznych i chirurgicznych nierzadko konieczne jest zastosowanie profilaktyki krótkoterminowej (przezabiegowej) w celu uniknięcia wywołania zagrażają-

cego życia obrzęku górnych dróg oddechowych. Autorzy wyróżniają możliwość zastosowania FFP u pacjentów bezpośrednio przed zabiegiem, jednak skuteczność tej procedury nie została udowodniona w populacji pediatrycznej. Postępowaniem zarejestrowanym przez FDA jest podanie **pdC1-INH** w dawce 20 U/kg m.c. dzieciom przed zabiegiem (*HAEA MAB 2016*).

10.1.2.8 French National Center for Angioedema (FNCA)

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

Leczenie ataków HAE

Autorzy wytycznych zalecają wprowadzenie specyficznego leczenia tak szybko, jak to tylko możliwe, jeśli u pacjenta stwierdza się ciężki atak HAE. Eksperci zalecają zastosowanie **ikatybantu** (Firazyr®) lub **C1-INH** (Berinert®) samodzielnie lub przez przeszkoloną osobę trzecią. W przypadku nagłego epizodu, po podaniu wyżej wymienionego leczenia pacjenci powinni zostać pod obserwacją w szpitalu przynajmniej przez 6 godzin. Nie ma konieczności badania laryngologicznego u tych chorych, ponieważ mogłoby dojść do zaostrzenia objawów (*FNCA 2015*).

Profilaktyka krótkotrwała (przedzabiegowa)

Autorzy podkreślają konieczność prowadzenia profilaktyki przedzabiegowej u chorych z rozpoznaniem HAE, przede wszystkim przed zabiegami stomatologicznymi oraz procedurami chirurgicznymi przeprowadzanymi w obrębie głowy i szyi. Eksperci zalecają stosowanie **C1-INH** (Berinert®) 20 U/kg około 6 h przed zabiegiem przed standardowymi procedurami. W przypadku nagłych zabiegów operacyjnych rekomenduje się zastosowanie **ikatybantu** (Firazyr®) w dawce 30 mg lub **C1-INH** (Berinert®) w dawce 20 U/kg (*FNCA 2015*).

10.1.2.9 United Kingdom Consensus

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

W leczeniu ostrego ataku HAE zaleca się stosowanie **pdC1-INH** (Berinert®, Cinryze®), **rhC1-INH** (Ruconest®) lub **ikatybantu** (Firazyr®) (Longhurts 2015).

10.1.2.10 National Management Guidelines (NMG)

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

Leczenie ostrego ataku HAE

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

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Profilaktyka krótkoterminowa jest wskazana u pacjentów z rozpoznaniem HAE, którzy zostaną poddani planowanemu zabiegowi, który może wyzwolić atak. Eksperti sugerują, że zastosowanie **androgenów** (danazol, stanozolol) jest bezpiecznym postępowaniem w powyższym wskazaniu. Zaleca się profilaktyczne podanie preparatów 2 dni przed zabiegiem i 2-5 dni po procedurze. **FFP** może być zastosowane w przypadku procedur o zwiększonym ryzyku (NMG 2014).

10.1.2.11 Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG)

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

Leczenie ostrych ataków obrzęku

Celem leczenia pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest zmniejszenie częstości i ciężkości ataków HAE, umieralności z powodu obrzęku krtani oraz prewencja i odwróce-

nie skutków obrzęku. Autorzy wytycznych HAIWG zalecają, aby każdego z pacjentów z HAE zaopatrzyć w lek stosowany podczas ataków HAE o udowodnionej skuteczności.

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Profilaktyka krótkoterminowa ma na celu uniknięcie komplikacji w postaci obrzęku podczas procedur medycznych, które mogą stanowić czynnik wyzwalający. Eksperti rekomendują stosowanie **pdC1-INH** w dawkach identycznych, jak w przypadku leczenia „na żądanie” bezpośrednio przed zabiegiem (HAIWG 2014).

W tabeli poniżej podsumowano preparaty lecznicze zalecane do stosowania w HAE i szczegółowe wskazania wraz z produktami leczniczymi dostępnymi w momencie tworzenia wytycznych.

Tabela 28. Produkty lecznicze zalecane do stosowania z HAE (HAIWG 2014).

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Lek	Droga podania	Leczenie podczas ataku	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE	Profilaktyka przedzabiegowa	AEs
C1-INH (Berinert®)	Osoczopochodny	i.v.	20 IU/kg	-	1000 IU 1-6 g przed zabiegiem	Anafilaksja, zakrzepica, potencjalne ryzyko transmisji zakażenia
C1-INH (Cebitor®, Cinryze®)	Osoczopochodny	i.v.	1000 IU + 1000 IU jeśli brak odpowiedzi w ciągu 1 h	1000 IU co 3-4 dni	1000 IU 1-24 h przed zabiegiem	
C1-INH (Rhucin®, Ruconest®)	Rekombinowany	i.v.	50 U/kg	-	-	Anafilaksja
Ikatybant (Firazyr®)	Peptyd syntetyczny	s.c.	30 mg	-	-	Miejscowy obrzęk, ból, świąd, pogorszenie OZW
Eklantyd (Kalbitor®)	Rekombinowany	s.c.	30 mg	-	-	Wydłużenie czasu protrombinowego, anafilaksja
Osocze ludzkie (human plasma)	FFP	i.v.	2 U	-	2-4 U	Ryzyko transmisji zakażenia, hiperwoleミア, pogorszenie obrzęku, objawy alergiczne
EACA (Amicar®, Ipsilon®)	-	p.o., i.v.	-	1-3 g/6-8 h	-	Nudności, zawroty, biegunka, hipotensja ortostatyczna, zmęczenie, skurcze mięśni, wzrost aktywności enzymów mięśniowych, zakrzepica
Kwas traneksamowy (Amchafibrin®, Cyklokapron®, Transamin®)	Cykliczna pochodna EACA	p.o., i.v.	-	500-3000 mg/d	-	

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Lek	Droga podania	Leczenie podczas ataku	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE	Profilaktyka przedzabiegowa	AEs
Stanozolol (Winstro®)	Androgen	p.o.	-	2 mg/d	4-6 mg/d, 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po	Wzrost masy ciała, wirylicacja, trądzik, spadek libido, ból mięśni, ból głowy, depresja, zmęczenie, nudności, zaparcia, zaburzenia miesiączkowania, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, nadciśnienie, dyslipidemia, opóźnione wzrastanie u dzieci, maskulinizacja u żeńskich płodów, żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie wątroby, rak wątrobowokomórkowy
Danazol (Dantrol®, Danocrine®, Danol®, Ladogal®)	Androgen	p.o.	-	200 mg/d	400-600 mg/d, 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po	
Oxandrolon (Oxandrin®)	Androgen	p.o.	-	10 mg/d	-	

EACA Epsilon Amino Caproic Acid;
OZW ostry zespół wieńcowy.

10.1.2.12 Japanese Association for Complement Research (JACR)

Odnaleziono wytyczne japońskiego towarzystwa opublikowane w 2012 roku dotyczące postępowania w przypadku rozpoznania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Leczenie ostrego ataku obrzęku

Eksperti japońskiego towarzystwa naukowego sformułowali zalecenia dotyczące postępowania w poszczególnych stanach nagłych u pacjentów z HAE. W tabeli poniżej podsumowano zaproponowane rekomendacje.

Tabela 29. Zalecenia postępowania podczas ataku HAE (JACR 2012).

Obrzęk krtani	Obrzęk tkanki podskórnej	Obrzęk podskórny twarzy i szyi	Objawy brzuszne
	Obserwacja		
	Brak poprawy – kwas traneksamowy 15 mg/kg co 4 h	Kwas traneksamowy 15 mg/kg co 4 h	
C1-INH:	Ciężki przebieg/brak poprawy po kwasie traneksamowym –	C1-INH:	
▪ < 50 kg m.c. – 500 U	C1-INH:	▪ < 50 kg m.c. – 500 U	
▪ > 50 kg m.c. – 1000 – 1500 U, i.v.	▪ < 50 kg m.c. – 500 U	> 50 kg m.c. – 1000 – 1500 U, i.v.	
	▪ > 50 kg m.c. – 1000 – 1500 U, i.v.		

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Autorzy wytycznych sugerują, że w przypadku zabiegów związanych z niewielkim urazem, np. stomatologicznych, profilaktyka krótkoterminowa nie jest konieczna, jednak pacjentowi należy zapewnić dostęp do C1-INH, gdyby doszło do ataku HAE. W przypadku zabiegów o większej inwazyjności należy podać C1-INH godzinę przed rozpoczęciem procedury. Dodatkowo, dawka preparatu powinna być dostępna w razie wystąpienia nagłego epizodu obrzęku (JACR 2012).

10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uwzględnia terapię ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego. Zgodnie z zaleceniami krajowych i zagranicznych ekspertów w leczeniu ostrych napadów choroby rekomenduje się przede wszystkim preparaty osoczo pochodne – pdC1-INH oraz rekombinowane – rhC1-INH.

Tabela 30. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.

Towarzystwo (źródło)	Rok	Leczenie ostrych ataków obrzęku (leczenie „na żądanie”)	Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym
<i>European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID & ERN RITA 2020)</i>	2020	Podawane dożylnie inhibitory C1: Berinert® (w leczeniu ostrych ataków w okolicy twarzy, brzucha i gardła) oraz Ruconest® (w leczeniu ostrych ataków u dorosłych i młodzieży) Agonista receptora bradykininy B2 ikatybant (Firazyr®) Ekalantyd (Kalbitor®)	bd.
<i>Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI 2020)</i>	2020	Preparaty osoczo pochodne - pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) Blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant	Procedury wysokiego ryzyka: koncentrat C1-INH (Berinert® i.v.) 1-6 godzin przed procedurą Procedury niskiego ryzyka: przeleczenie nie jest wymagane, ale koncentrat C1-INH i.v. lub ikatybant powinny być dostępne jako leczenie ratunkowe
<i>Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAN 2019)</i>	2019	Ogółem: C1-INH i.v., rekombinowany C1-INH i.v., ikatybant, ekalantyd, FFP (przy braku innych dostępnych terapii) U kobiet ciężarnych: osoczo pochodny C1-INH U pacjentów pediatrycznych: C1-INH i.v., rekombinowany C1-INH i.v., ikatybant, ekalantyd	osoczo pochodny C1-INH i.v.

Towarzystwo (źródło)	Rok	Leczenie ostrych ataków obrzęku (leczenie „na żądanie”)	Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym
<i>German Association of Scientific Medical Societies' (GASMS 2019)</i>	2019	preparaty osoczopochodne -pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) preparaty rekombinowane -rhC1-INH (Ruconest®) blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant (Firazyr®) FFP	C1-INH
<i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (Porębski 2018a)</i>	2018	preparaty osoczopochodne -pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) preparaty rekombinowane -rhC1-INH (Ruconest®) blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant (Firazyr®) FFP	preferowane: pdC1-INH alternatywnie: FFP
<i>World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WHO/EAACI 2018)</i>	2018	preparaty osoczopochodne - pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) preparaty rekombinowane - rhC1-INH (Ruconest®) inhibitory kalikreiny - ekalantyd blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant	preferowane: pdC1-INH alternatywnie: FFP
Konsensus ekspertów międzynarodowych (Farkas 2017)	2017	pdC1-INH, rhC1-INH, ekalantyd, ikatybant	pdC1-INH, androgeny, leki antyfibrynolityczne
<i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (HAEA MAB 2016)</i>	2016	preparaty osoczopochodne -pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) inhibitory kalikreiny - ekalantyd blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant (Firazyr®)	pdC1-INH
<i>French National Center for Angioedema (FNCA 2015)</i>	2015	preparaty osoczopochodne pdC1-INH (Berinert®) blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant (Firazyr®)	zabiegi standardowe: pdC1-INH (Berinert) zabiegi nagłe: ikatybant (Firazyr) lub pdC1-INH (Berinert)
<i>United Kingdom Consensus (Longhurts 2015)</i>	2014	preparaty osoczopochodne - pdC1-INH (Berinert®, Cinryze®) preparaty rekombinowane - rhC1-INH (Ruconest®) blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant (Firazyr®)	bd.
<i>National Management Guidelines (NMG 2014)</i>	2014	preparaty osoczopochodne pdC1-INH preparaty rekombinowane: rhC1-INH blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant inhibitory kalikreiny – ekalantyd FFP	mniejsze zabiegi: androgeny zabiegi większe: FFP

Towarzystwo (źródło)	Rok	Leczenie ostrych ataków obrzęku (leczenie „na żądanie”)	Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym
<i>Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG 2014)</i>	2014	preparaty osoczopochodne pdC1-INH preparaty rekombinowane: rhC1-INH blokery receptora bradykininowego typu 2 - ikatybant inhibitory kalikreiny – ekalantyd FFP	pdC1-INH androgeny (stanozolol, danazol)
<i>Japanese Association for Complement Research (JACR 2012)</i>	2012	C1-INH Kwas traneksamowy	C1-INH
pdC1-INH rhC1-INH FFP	osoczopochodne inhibitory C1; rekombinowane inhibitory C1; osocze świeżo mrożone (z ang. <i>fresh frozen plasma</i>).		

10.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	6606,36	6936,68	7051,89	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	ryczałt	3,20
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	2202,12	2312,23	2350,41	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	ryczałt	22,42
Ikatybant	Firazyr, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatybant	6780,65	7119,68	7237,18	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	ryczałt	3,20

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Konestat alfa	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa	3294,00	3458,70	3530,43	Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną	ryczałt	3,20

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

10.3 Wnioskowany program lekowy

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

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

10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>ICD-10 2016</i>).	16
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>ICD-11 2018</i>).	17
Tabela 3. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych (<i>Porębski 2018</i>).	20
Tabela 4. Stężenie składowych dopełniacza w poszczególnych typach obrzęku naczynioruchowego (<i>Bernstein 2018</i>).	22
Tabela 5. Częstość występowania ataków HAE (<i>Banerji 2018a</i>).	26
Tabela 6. Częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego (<i>Banerji 2018a</i>).	27
Tabela 7. Rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.	28
Tabela 8. Liczba chorych na HAE w Polsce.	29
Tabela 9. Udział chorych objawowych wśród polskich chorych na HAE.	30
Tabela 10. Koszty związane rozpoznaniem HAE (<i>Wilson 2010</i>).	31
Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84 (<i>ZUS 2020</i>).	33
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: D 84 (<i>ZUS 2020</i>).	33
Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (<i>ZUS 2020</i>).	34
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania ICD-10 D84.1 (<i>NFZ 2020</i>).	35
Tabela 15. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.	42
Tabela 16. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych stosowanych w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	43
Tabela 17. Finansowanie terapii ostrych ataków HAE oraz przedzabiegowego zapobiegania stanom ostrym w Polsce.	45
Tabela 18. Technologie rekomendowane w ramach rutynowego zapobiegawczego leczenia nawracających ataków HAE (<i>WAO/EAACI 2018</i>).	54
Tabela 19. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku u chorych z rozpoznaniem HAE (<i>FNCA 2015</i>).	56
Tabela 20. Produkty leczniczego zalecane do stosowania z HAE (<i>HAIWG 2014</i>).	57
Tabela 21. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.	59
Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.	62
Tabela 23. Opis ocenianej interwencji - Takhzyro® (lanadelumab).	65
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Takhzyro®.	70

Tabela 25. Podsumowanie informacji o potencjalnych komparatorach leku Takhzyro w długoterminowym rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE.	78
Tabela 26. Kryteria PICOS.	82
Tabela 27. Technologie zalecane przez WAO/EAACI do stosowania w ramach leczenia na żądanie (<i>WAO/EAACI 2018</i>).	93
Tabela 28. Produkty leczniczego zalecane do stosowania z HAE (<i>HAIWG 2014</i>).	97
Tabela 29. Zalecenia postępowania podczas ataku HAE (<i>JACR 2012</i>).	98
Tabela 30. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.	99
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (<i>MZ 18/02/2020</i>).	102

Spis Wykresów

Wykres 1. Zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (<i>Lumry 2013</i>).	18
Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego (<i>Nowicki 2018</i>).	21
Wykres 3. Postępowanie z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym (<i>Porębski 2018</i>).	23
Wykres 4. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym (<i>Porębski 2018</i>).	24

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 41/2015** Rekomendacja nr 41/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanazolol) tabletki 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawieniu się obrzęku).
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.07.2019 r.
- AOTMiT 66/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanazolol) tabletki 2 mg, we wskazaniu profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/SRP/U_15_166_150507_s_tanowisko_66_Winstrol_31e_39.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.07.2019 r.
- APD Firazyr 2015** Analiza Problemu Decyzyjnego. Firazyr (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AW/003_AW_2_OT_4350_3_APD_%20Firazyr_HAE_2015.03.13.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.05.2019 r.
- ASCIA 2020** Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.allergy.org.au/hp/papers/hereditary-angioedema>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2020 r.
- AWA Berinert 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-29/2013
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/AWA/338_AWA_OT_4350_29_Berinert_HAE_2014.01.16.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.05.2019 r.
- AWA Firazyr 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-3/2015

- Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AWA/003_AWA_OT-4350-3_Firazyr_HAE_13.03.2015.pdf
 Data ostatniego dostępu: 13.05.2019 r.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Lanadelumab (Takhzyro®). Reference No. 2884. 19/12/2018.
 Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2884>
 Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- Aygören-Pürsün 2018** Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
- Banerji 2018** Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-2121
- Banerji 2018a** Banerji A, Li Y, Busse P, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo AJ, Long J, Zuraw B, Lumry W, Christiansen S. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(3):212–223.
- Bernstein 2018** Bernstein A. Severity of hereditary angioedema, prevalence and diagnostic considerations. *Am J Manag Care* 2018;24(14 Suppl):S292-S298.
- Bork 2016** Bork K. A decade of change: recent developments in pharmacotherapy of hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):183-92.
- Bouslouk 2016** Bouslouk M. G-BA benefit assessment of new orphan drugs in Germany: the first five years. *Expert opinion on orphan drugs.* 2016;4(5):453-455.
- Bygum 2009** Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153-8.
- CADTH 2019** CADTH. LANADELUMAB(TAKHZYRO —SHIRE PHARMA CANADA ULC). November 2019.
 Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2022%2C%202019_for%20posting.pdf
 Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- CBER 2018** Center for Biologics Evaluation and Research. U.S. Food and Drug Administration. The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative. Hereditary Angioedema. Public Meeting: September 25, 2017; Report Date: May 2018

- CHAN 2014** Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Yang B, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Longhurst H, Zuraw B, Boysen H, Borici-Mazi R, Bowen T, Dallas K, Dean J, Lang-Robertson K, Laramée B, Leith E, Mace S, McCusker C, Moote B, Poon MC, Ritchie B, Stark D, Sussman G, Wasserman S. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014; 10(1):50.
- ChPL Berinert 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 01.07.2019 r.
- ChPL Cinryze 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze 20/06/2019 Cinryze - EMEA/H/C/001207 - II/0069 z dnia 27.08.2019 r.
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- ChPL Danazol Polfarmex 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Polfarmex
Dostępne on-line pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- ChPL Exacyl 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 01.07.2019 r.
- ChPL Firazyz 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyz z dnia 20.12.2019 r.
Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h461.htm>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- ChPL Ruconest 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest z dnia 12.11.2018 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h641.htm>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- ChPL Takhzyro 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego TAKHZYRO.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2020 r.
- ChPL Tranexamic acid Accord 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tranexamic acid Accord.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 01.07.2019 r.
- Czarnobilska 2017** Czarnobilska E, Bulanda M, Podgrajny I, Czarnobilska M, Klimaszewska-Rembiasz M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci . *Przegląd Lekarski* 2017; 74(11):616-620.

- EMA 2006** Clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/05. Published 27/07/2006.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Takhzyro, lanadelumab.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- EPAR 2018** European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. EMA/809232/2018. 22 November 2018.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- EPAR 2018a** European Medicines Agency. Assessment report. TAKHZYRO. EMA/794314/2018. 18 October 2018.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- ESID & ERN RITA 2020** Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 Feb 17.
- Farkas 2017** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy 2017;72(2): 300–313.
- FDA 2018** U.S. Food&Drug Administration. FDA approves new treatment for rare hereditary disease. 8/23/2018.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm618261.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA 2019** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA 2019a** Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. WINSTROL (STANOZOLOL).
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=012885>

- Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Berinert 2014** Food and Drug Administration. Berinert.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Cinryze 2018** Food and Drug Administration. Cinryze.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Firazyr 2015** Food and Drug Administration. Firazyr.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Kalbitor 2014** Food and Drug Administration. Kalbitor.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Ruconest 2014** Food and Drug Administration. Ruconest.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FDA Takhzyro 2018** Food and Drug Administration. Takhzyro (lanadelumab-flyo).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- FNCA 2015** Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de reference national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). Presse Med. 2015;44(5):526-32.
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- Fouche 2014** Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112(4):371-5.
- GASMS 2019** German Association of Scientific Medical Societies. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int 2019; 28:16–29.
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- Gomide 2013** Gomide MA, Toledo E, Valle SO, Campos RA, França AT, Gomez NP, Andrade HF Jr, Caballero T, Grumach AS. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. Clinics (Sao Paulo) 2013;68 (1): 81-83
- HAEA MAB 2016** Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. Pediatrics. 2016; 138(5):e20160575.
- HAIWG 2014** Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the He-

editary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014;69(5):602-16.

HAS 2018

Haute Autorite de Sante. ANNEXE AVIS N° 2018.0059/SEM DU 19 DECEMBRE 2018 IDENTIFICATION DES ALTERNATIVES POUR UN MEDICAMENT POST-ATU, PRE-INSCRIPTION.

Dostępne on-line pod adresem:

https://www.hasante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=takhzyro&opSearch=&lang=fr

Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.

HAS 2019

Haute Autorite de Sante. Décision n° 2019.0002/DC/SEESP du 9 janvier 2019 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit TAKHZYRO (lanadelumab) sur les dépenses de l'assurance maladie.

Dostępne on-line pod adresem: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2900785/fr/decision-n-2019-0002/dc/seesp-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-takhzyro-lanadelumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie)

[sante.fr/portail/jcms/c_2900785/fr/decision-n-2019-0002/dc/seesp-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-takhzyro-lanadelumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2900785/fr/decision-n-2019-0002/dc/seesp-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-takhzyro-lanadelumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie)

Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.

HAS 2019a

Haute autorite de Sante. Commission de la Transparence Avis 5 juin 2019.

Dostępne on-line pod adresem: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17546_TAKHZYRO_PIC_INS_Avis3_CT17546.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17546_TAKHZYRO_PIC_INS_Avis3_CT17546.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17546_TAKHZYRO_PIC_INS_Avis3_CT17546.pdf)

Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.

Higgins 2017

Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.

ICD-10 2016

ICD-10 Version:2016.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/D84.1>

Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.

ICD-11 2018

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. December 2018.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f1954798891>

Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.

IQWiG 2019

IQWiG. [G19-04] Lanadelumab (hereditäres Angioödem) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 02.05.2019.

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g19-04-lanadelumab-hereditaeres-angiooedem-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.11683.html>

Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.

JACR 2012

Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto

- M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. *Allergology International* 2012; 61(4):559-562
- Jindal 2017** Jindal NL, Harniman E, Prior N, Perez-Fernandez E, Caballero T, Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13:4 doi: 10.1186/s13223-016-0176-3. eCollection 2017.
- Longhurst 2016** Longhurst H, Bygum A. The humanistic, Societal and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):230-239.
- Longhursts 2015** Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
- Lumry 2010** Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(5):407-414.
- Lumry 2013** Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Manag Care*. 2013;19:S103-S110.
- MSS 2019** Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU), mise à jour 23.01.19.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
Data ostatniego dostępu: 13.05.2019 r.
- Muszyńska 2008** Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25(145): 90-93.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- Natz 2012** Natz A, Champion MG. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2012; 13(2): 47-58.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.novacos-law.com/en/wp-content/uploads/sites/3/2016/03/natz-campion-pr-france.pdf>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.

- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Lanadelumab (Takhzyro®) is indicated for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged 12 years and older.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/lanadelumab-takhzyro/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia. Jednorodne Grupy Pacjentów.
Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits>
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance [TA606]. 16 October 2019.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- NMG 2014** Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA A Literature Review and National Management Guidelines. J Med Liban 2015 ; 63(2): 97-101.
- Nordenfelt 2014** Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35(2):185-90.
- Nordenfelt 2016** Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. Acta Derm Venereol. 2016;96(4):540-5.
- Nordenfelt 2017** Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2017; 30;38(6):447-455
- Nowicka 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). Alergia Astma Immunologia 2005; 10(1): 27-31.
- Nowicki 2018** Nowicki RJ. Obrzęk naczynioworuchowy. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 2182-2188.
- Obtułowicz 2000** Obtułowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M, Kowalski ML: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. Central Europ J Immunol 2000; 25(1): 7-10.
- Obtułowicz 2002** Obtułowicz K, Kapusta M, Obtułowicz A, Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. Przegl. Lek. 2002; 59(6):438–441.
- Obtułowicz 2005** Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register. Postępy Dermatologii i Alergologii 2005; XXII (1): 23-28.
- Obtułowicz 2006** Obtułowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. Alergologia. Immunologia. 2006; 3: 76-77.

- Obtułowicz 2009** Obtulołowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczyńoruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009;6(3): 115-117.
- Obtułowicz 2016** Obtulołowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Alergologia Immunologia* 2016; 13(3-4): 19-21.
- Orphanet 2011** Orphanet. Hereditary angioedema.
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12136&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hereditaryangioedema&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditaryangioedema&title=Hereditary%20angioedema&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12136&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hereditaryangioedema&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditaryangioedema&title=Hereditary%20angioedema&search=Disease_Search_Simple)
Data ostatniego dostępu: 29.01.2019 r.
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document –July 2019 PBAC Meeting. 5.06 LANADELUMAB, Solution for injection 300 mg in 2 mL, Takhzyro®, Shire Australia Pty Ltd.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/lanadelumab-psd-july-2019.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- Piotrowicz-Wójcik 2018** Piotrowicz-Wójcik K, Stobiecki M, Obtulołowicz K, Porębski G. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczyńoruchowym z niedoboru C1 inhibitora. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23(4): 199-204.
- Porębski 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulołowicz K. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 98–108
- Porębski 2018a** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulołowicz K. Postępowanie we dziedzicznym obrzęku naczyńoruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120
- Psarros 2014** Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:326–32.

- Rijavec 2013** Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M. Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene. PLoS One. 2013;8(2):e56712. doi: 10.1371/journal.pone.0056712.
- Roche 2005** Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(4):498-503.
- SMC 2019** SMC Advice on new medicines. Lanadelumab300mg solution for injection (Takhzyro®). 8 November 2019.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2020 r.
- Stobiecki 2016** Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. Przegląd Lekarski 2016;73; 12
- Stray-Pedersen 2000** Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. J Clin Immunol. 2000;20:477-85.
- USHAA 2013** Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:458-67
Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.
- WAO/EAACI 2018** Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Boyesen HB, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. World Allergy Organization Journal. 2018;11(1):5. doi:10.1186/s40413-017-0180-1.
- Weller 2016** Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M1. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy. 2016; 71(8):1203-9.
- Wilson 2010** Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104(4):314 –320.
- Wu 2015** Wu MA, Zanichelli A, Mansi M. Current treatment options for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Expert Opin Pharmacother.2016;17(1):27-40.
- Zanichelli 2015** Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari E, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco PC, Guarino MD, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:11.
- Zanichelli 2017** Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, Perego F, Vacchini R, Cicardi M. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Ac-

quired C1-Inhibitor Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1307-1313.

ZUS 2020

Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Dostęp on-line pod adresem: <http://psz.zus.pl/>

Data ostatniego dostępu: 09.03.2020r.