



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Firazyr (ikatybant)

we wskazaniu:

leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu
napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego
u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych
z niedoborem inhibitora esterazy C1

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4330.17.2020

Data ukończenia: 20 stycznia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Takeda Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESID	European Society for Immunodeficiencies
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLACC	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability
FNCA	French National Center for Angioedema
FPS-R	Poprawiona skala bólu twarzy (Faces Pain Scale-Revised)
GASMS	German Association of Scientific Medical Societies
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema)
HAEA	Hereditary Angioedema Association
HAIWG	Hereditary Angioedema International Working Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
C1-INH	C1-inhibitor
IOS	icatibant outcome survey
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pdC1-INH	C1 inhibitor osoczopochodny (ang. plasma-derived C1-inhibitor)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rhC1-INH	C1-inhibitor rekombinowany ludzki (ang. recombinant human C1-inhibitor)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTMS	time to minimum symptoms
TTSR	time to initial symptom relief
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WAO/EAACI	World Allergy Organization/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.1.3. Ikatybant (Firazyr) vs osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest)	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	33
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	39
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	39
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	39
5.4.	Komentarz Agencji	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	40
6.1.	Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet.....	40
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	40
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	46
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	48
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
10.	Kluczowe informacje i wnioski	50
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	52
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	53
13.	Źródła.....	54

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 6.11.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.827.2020.2.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Firazyr, icatibantum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1, amp.-strzyk., kod EAN 05909990740635
- Wnioskowane wskazanie:
leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2 D02 Y754,
Irlandia

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Prosta 68
00-838 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6.11.2020 r., znak PLR.4500.827.2020.2.KK (data wpływu do AOTMiT 6.11.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Firazyr (ikatybant), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 amp.-strzyk., EAN 05909990740635,

w wskazaniu leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Analizy Agencji zweryfikowali następujące analizy:

- [REDACTED], Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020
- [REDACTED], Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza efektywności klinicznej dla leku, wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020
- [REDACTED], Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza ekonomiczna dla leku, wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020
- [REDACTED], Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1, Analiza wpływu na system ochrony dla leku, wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Firazyr, icatibantum (katybant), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1, amp.-strzyk., kod EAN: 05909990740635													
Kod ATC	B06AC02; pozostałe środki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym													
Substancja czynna	ikatybant													
Wnioskowane wskazanie	leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1													
Dawkowanie	<p>zalecaną dawkę produktu Firazyr na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>masa ciała</th> <th>dawka (objętość roztworu)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 kg do 25 kg</td> <td>10 mg (1,0 ml)</td> </tr> <tr> <td>26 kg do 40 kg</td> <td>15 mg (1,5 ml)</td> </tr> <tr> <td>41 kg do 50 kg</td> <td>20 mg (2,0 ml)</td> </tr> <tr> <td>51 kg do 65 kg</td> <td>25 mg (2,5 ml)</td> </tr> <tr> <td>>65 kg</td> <td>30 mg (3,0 ml)</td> </tr> </tbody> </table> <p>w badaniu klinicznym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Firazyr na jeden atak HAE. Brak zaleceń dotyczących schematu podawania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub dzieci o masie ciała ≤12 kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.</p>		masa ciała	dawka (objętość roztworu)	12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)	26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)	41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)	51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)	>65 kg	30 mg (3,0 ml)
masa ciała	dawka (objętość roztworu)													
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)													
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)													
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)													
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)													
>65 kg	30 mg (3,0 ml)													
Droga podania	podskórnie													
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych.</p> <p>W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.</p>													

Źródło: ChPL Firazyr

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lipca 2008 r. Data przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2013 r. EMA, pozwolenie nr.: EU/1/08/461/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Firazyr

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Firazyr był przedmiotem oceny we wskazaniu leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2015 z dnia 23 marca 2015 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za <u>zasadne</u> objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Firazyr (ikatybant), ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml, kod EAN: 5909990740635, we wskazaniu:</p> <p>„Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inh bitora esterazy C1”,</p> <p>w ramach istniejącej grupy limitowej, obejmującej Ruconest i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zwiększenia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema; HAE), związany jest z wrodzonym niedoborem inhibitora C1 esterazy (C1-INH), co jest przyczyną aktywacji bradykininy, wywołującej przesiąkanie osocza z naczyń do tkanek, co powoduje napadowe lokalne, niesymetryczne obrzęki. Dotyczące języka, błony śluzowej jamy ustnej, gardła lub/i krtani mogą, nawet w ciągu kilku minut wywołać krytyczne zwężenie drogi dopływu powietrza do płuc. Dostępne w Polsce leczenie polega na dożylnym podawaniu preparatów C1-INH (Berinert i Ruconest) lub (rzadziej) świeżo mrożonego osocza. Firazyr blokuje receptor bradykininy, przez co hamuje napad obrzęku. Lek stanowi alternatywę wobec C1-INH, szczególnie istotną u chorych nie tolerujących C1-INH.</p> <p>Dostępne badania nie pozwalają jednak na bezpośrednie lub pośrednie porównanie Firazyru z preparatami C1-INH. Firazyr podaje się podskórnym, w powłoki brzuszne, co umożliwia podanie leku przez samego pacjenta. Koszt leczenia jednego napadu HAE Firazyrem jest znacznie niższy w stosunku do Berinertu, lecz znacznie wyższy w stosunku do Ruconestu. Podobnie jest ze wskaźnikiem użyteczności kosztowej CUR, także po uwzględnieniu proponowanego RSS.</p> <p>Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych różnych towarzystw i organizacji międzynarodowych, zalecających stosowanie ikatybantu w ostrych napadach HAE oraz 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych ikatybantu.</p> <p>Rada uważa, że przy możliwości zastosowania w napadzie HAE 3 leków, powinny się one znaleźć we wspólnej grupie limitowej.</p>
Rekomendacja nr 22/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr, ikatybant; roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp.-strz. A 3 ml; kod EAN: 5909990740635 we wskazaniu ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji Prezesa Agencji:</u></p> <p>biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i ważąc zebrane dowody naukowe, które wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia firazyrem jest w ograniczonym stopniu możliwa do porównania z istniejącymi opcjami terapeutycznymi (m. in. ze względu pomiar efektu zdrowotnego w innym okresie czasu); - oceniana terapia oferuje korzyść wynikającą z łatwości stosowania (dostępność w formie gotowej do użycia ampułkostrzykawki do wstrzyknięcia podskórnie), przez co sprawia, że pacjent sam może podać sobie lek. Co z jednej strony może stanowić ułatwienie dla pacjenta, jednakże z drugiej strony może wpłynąć na wzrost wydatków z budżetu płatn ka. Prócz łatwiejszej drogi podania wzrost wydatków z budżetu wynika również z różnicy między populacją szacowaną a wskazaną w rejestrze pacjentów. - możliwość samodzielnego podania leku przez pacjenta jest również związana z aspektem braku kontroli efektów po podaniu leku (możliwość podania w domu bez nadzoru lekarskiego), co wiąże się z ryzykiem niezasadnego podania leku, w sytuacji błędnej diagnozy co do ciężkości ataku; - koszt podania jednej dawki leku Firazyr, przy oszacowaniu uwzględniającym średnią masę ciała z Ogólnopolskiego Rejestru HAE są wyższe niż terapii alternatywnych; <p>uważa, że finansowanie ikatybantu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu jest niezasadne.</p> <p>Zakładając, że stosowanie ikatybantu jest podobnie skuteczne co komparatorów to objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje dodanie kolejnej substancji dostępnej w omawianym wskazaniu bez poprawy efektywności leczenia i zdrowotności populacji, w której lek miałby być stosowany.</p> <p><u>Prezes rekomenduje</u> ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztów leczenia najtańszym komparatorem, zabezpieczenia całkowitych wydatków płatn ka publicznego na finansowanie przedmiotowego leczenia oraz zachowania nadzoru medycznego nad skutkami stosowania terapii.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ikatybant (istniejąca)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Brak zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 D84.1 Zaburzenia układu dopełniacza; niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH).

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem/zmniejszoną aktywnością C1-INH (C1-INH-HAE) – większość przypadków występuje rodzinnie w wyniku mutacji genu kodującego C1-INH zlokalizowanego na chromosomie 1 (pojedyncze przypadki to mutacje *de novo*).

- C1-INH-HAE typu I – związany z osoczym niedoborem C1-INH (85% przypadków HAE)
- C1-INH-HAE typu II – związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

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

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

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

Częstość występowania HAE w populacji ogólnej wynosi około 1 na 50 000 bez znanych różnic między grupami etnicznymi.

Najbardziej aktualne, polskie dane epidemiologiczne pochodzą z krajowego rejestru chorych na HAE (2016 rok), w którym zarejestrowanych było łącznie 341 chorych. Rejestr jednak nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE w Polsce, a dodatkowo szacuje się, że nawet połowa pacjentów może być jeszcze niezdiagnozowana.

Źródło: Takeda 2020

Rokowanie

Objawy zwykle ustępują bez szkody, ale obrzęk naczynioruchowy krtani i /lub tchawicy może powodować szybkie uduszenie i pozostaje główną przyczyną śmiertelności. Przed pojawieniem się terapii śmiertelność związana z HAE wynosiła 30%.

W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji. Chociaż w HAE niedobór INH C1 występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. U ok. 5% chorych z niedoborem inhibitora nie występują żadne objawy kliniczne. Podśluzówkowy obrzęk gardła, języka lub krtani występuje przynajmniej raz w życiu u ok. 50% chorych, a u części powtarza się wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

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

wyniszczających obrzęków dłoni i stóp. (Szczeklik 2014) Chorzy na HAE spotykają się z trudnościami w znalezieniu zatrudnienia oraz koniecznością stosunkowo częstych nieobecności w pracy w związku z występowaniem obrzęku, co również przekłada się na obniżenie jakości życia u tych osób.

Źródło: Ebo 2010, Szczeklik 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba pacjentów w wieku 2-17 stosujących Berinert i Ruconest w latach 2014-2019

EAN	liczba pacjentów	liczba opakowań
2014		
Berinert 500	12	26
2015		
Berinert 500	22	62
2016		
Berinert 500	19	63
Berinert 1500	3	3
2017		
Berinert 500	11	34
Berinert 1500	7	22
2018		
Berinert 500	23	65
Berinert 1500	7	25
2019		
Berinert 500	26	60
Berinert 1500	3	4
Ruconest	1	2

Tabela 7. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

[REDACTED]				
Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	Okolo 450	Okolo 15	Okolo 5%	Szacunkowe dane

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 15.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne, <https://www.pta.med.pl/>;
- European Society of Immunodeficiencies, <https://esid.org/>;
- Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, <https://www.allergy.org.au/>;
- PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>;
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA 2018	<p>Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych</p> <p>Leczenie ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH)</p> <p>Preparaty zarejestrowane do leczenia obrzęku u dzieci i status ich refundacji w Polsce (refundacja obejmuje jedynie ciężkie napady zlokalizowane w gardle, krtani i jamie brzusznej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pdC1-INH (Berinert) – 20 j./kg m.c., dożylnie, lek refundowany, • pdC1-INH (Cinryze) – 1000 j. dożylnie (lek zarejestrowany w Unii Europejskiej, aktualnie niedostępny w Polsce), • rhC1-INH (Ruconest) – od 13. roku życia – 50 j./ kg m.c., dożylnie, refundowany, • ikatybant (Firazyr) – od 2. roku życia – 30 mg podskórnym, lek nie jest refundowany u dzieci. <p>Zalecana jest nauka samoiniekcji i podawanie leku w domu, w razie potrzeby. Wskazane jest przekazanie informacji o pacjencie do placówki zdrowotnej sprawującej opiekę nad chorymi i omówienie leczenia. Konieczne jest również przekazanie wyczerpującej i prostej informacji nauczycielom, opiekunom przedszkolnym i innym osobom sprawującym opiekę nad chorym dzieckiem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESID 2020	<p>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</p> <p>[Wytyczne uzupełniające Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) i Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Rzadkich Pierwotnych Niedoborów Odporności, Chorób Autozapalnych i Chorób Autoimmunologicznych (ERN RITA): Niedobory, diagnostyka i postępowanie]</p> <p>Terapia C1-INH jest obecnie dostępna w kilku postaciach, w tym dożylna (IV) substytucja C1-INH podawana profilaktycznie (Cinryze), C1-INH, który jest stosowany w leczeniu ostrych epizodów napadów twarzy, brzucha i krtani (Berinert) i zamiennik C1-INH stosowany w leczeniu ostrych epizodów u dorosłych i młodzieży (Ruconest).</p> <p>Alternatywy dla C1-INH w terapii ostrych napadów obejmują ikatybant (Firazyr, antagonist receptoru bradykininy B2) i ekalantyd (Ka bitor, dostępny w USA), które są stosowane w leczeniu HAE.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
ASCIA 2020	<p>Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper</p> <p>[Dokument przedstawiający stanowisko w sprawie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)]</p> <p>Postępowanie w ostrych napadach HAE:</p> <p>Terapia w warunkach domowych jest obecnie standardową praktyką w leczeniu napadów HAE. Specjalistyczne ośrodki immunologiczne oferują szkolenia w zakresie niezbędnych umiejętności. Pacjenci z HAE powinni podjąć się leczenia w domu.</p> <p>Terapia na żądanie w ostrych napadach jest obecnie standardem w leczeniu HAE, ponieważ umożliwia szybki dostęp do leczenia i autonomię w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. W idealnym przypadku terapia na żądanie jest zarządzana przez konsultacje z immunologiem klinicznym. Pacjenci będą wymagali regularnej obserwacji, monitorowania częstotliwości stosowania i wyuczenia techniki wtrysku.</p> <p>Większość pacjentów z HAE można uczyć po odpowiednim przeszkoleniu do samodzielnego stosowania terapii ostrych napadów za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ikatybant (Firazyr) jest dostępny w ampułko-strzykawce podawanej we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) i jest bardzo wygodnym i skutecznym środkiem do leczenia na żądanie, • Berinert C1-INH jest podawany jako wlew dożylny (IV), który jest bardziej złożony. Jednak niektórzy pacjenci i osoby wspierające mogą zostać przeszkoleni w zakresie podawania leku w domu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
CHAEN 2019	<p>The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline</p> <p>[Międzynarodowe / kanadyjskie wytyczne dotyczące dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego]</p> <p>Leczenie ostrych napadów HAE u dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci pediatryczni, u których zdiagnozowano HAE, powinni mieć dostęp do doraźnego leczenia, w tym pacjenci bez objawów (poziom dowodów: konsensus 95%, siła rekomendacji: silna 95%). • Dożylny pdC1-INH jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u dzieci (0-12 lat) (umiarkowany 85%, silna 95%). • Ikatybant jest skuteczną terapią w leczeniu ostrych napadów HAE u pacjentów pediatrycznych (konsensus 97%, mocna 92%). • Dożylny rhC1-INH jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u dzieci (konsensus 100%, mocna 97%). • Ekalantyd jest skuteczną terapią w ostrym leczeniu napadów HAE u nastolatków (12-17 lat) (konsensus 97%, mocna 90%). <p>Autorzy rekomendacji podkreślają, że pdC1-INH stanowią skuteczną terapię ostrych ataków HAE zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.</p> <p>Eksperti osiągnęli konsensus w zakresie rekomendacji dotyczącej katybantu. Ikatybant został uznany za lek skuteczny w terapii ostrych ataków HAE u dorosłych i dzieci.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że w leczeniu ostrych ataków HAE nie powinno stosować się androgenów oraz kwasu traneksamowego. Zastosowanie świeżo mrożonego osocza może być wdrożone jedynie, gdy pozostałe metody nie są dostępne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziomy dowodów:</p> <p><i>konsensus – Jeśli nie znaleziono żadnych opublikowanych dowodów, ale autorzy wytycznych stwierdzili, że ważne jest wydanie zalecenia, oznaczano to jako konsensus,</i></p> <p><i>wysoki – Jesteśmy bardzo przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu,</i></p> <p><i>umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie przekonani co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różna,</i></p> <p><i>niski – Nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu,</i></p> <p><i>bardzo niski – Mamy bardzo małą pewność co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.</i></p> <p>O sile rekomendacji decydowały:</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1.jakość dowodów – im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione,</i> <i>2.równowaga między skutkami pożądanymi i niepożądanymi – im większa różnica między skutkami pożądanymi a niepożądanymi, tym większe prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione,</i> <i>3.wartości i preferencje – im więcej wartości i preferencji się różni lub im większa niepewność co do wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo, że słabe zalecenie jest uzasadnione,</i> <i>4.koszty (alokacja zasobów) – im wyższe koszty interwencji (im większe zużyte zasoby) tym mniejsze prawdopodobieństwo, że zalecenie mocne jest uzasadnione.</i>
GASMS 2019	<p>Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency</p> <p>[Wytyczne: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora C1]</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać leki do terapii na żądanie, a najlepiej mieć możliwość samodzielnego ich stosowania. Wczesne podanie leków na żądanie wspomaga wczesne ustąpienie obrzęku. Terapia na żądanie w przypadku ostrych napadów jest uważana za szczególnie odpowiednią u pacjentów z rzadkimi napadami. Pacjent jest w stanie poradzić sobie z mniejszą ilością leków w porównaniu z długotrwałą profilaktyką farmakologiczną.</p> <p>Preparatem rekomendowanym do stosowania u pacjentów pediatrycznych jest Berinert.</p> <p>Wśród dzieci powyżej 2 roku życia wyróżniono możliwość zastosowania produktu leczniczego Cinryze oraz Firazyry. Wśród pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 12 lat skutecznością cechuje się również produkt Ruconest (poziom dowodów naukowych: I).</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów (grupa robocza US Preventive Services Task Force w celu uszeregowania dowodów dotyczących skuteczności leczenia lub badań przesiewowych):</p> <p><i>I – Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego RCT.</i></p> <p><i>II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.</i></p> <p><i>II-2 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanej kohorty lub analityczne badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z wielu ośrodków lub grupa badawcza.</i></p> <p><i>II-3 – Dowody uzyskane z wielu opisów serii przypadków z lub bez interwencji.</i></p> <p><i>III – Opinie ekspertów</i></p>
WAO/EAACI 2018	<p>The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update</p> <p>[Międzynarodowe wytyczne WAO/EAACI dotyczące postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - wersja i aktualizacja z 2017 r.]</p> <p>W momencie tworzenia wytycznych pdC1-INH stanowiły jedyne preparaty zarejestrowane do leczenia ostrych ataków HAE u dzieci. W przypadku braku dostępności takiego leczenia preferowane jest zastosowanie osocza solvent/detergent.</p> <p>Preparaty SDP, FFP powinny być rozważane w kategoriach leczenia II linii. Rekombinowane inh bitory C1-esterazy oraz ekalanzyd stanowią technologie zalecane w leczeniu młodzieży.</p> <p>Zalecane jest stosowanie C1-INH w leczeniu napadów HAE u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Poziom dowodów: C, siła rekomendacji: silna, zgodność> 90%.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecane jest, aby wszyscy pacjenci zostali zaznajomieni ze wskazówkami dotyczącymi działania w razie napadu. Poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna, zgodność w 100%.</p> <p>Zalecane jest, aby wszyscy pacjenci z HAE zostali poinformowani o możliwych czynnikach, które mogą wywoływać napady HAE. Poziom dowodów: C, siła rekomendacji: mocna, 100% zgodności.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Silna rekomendacja – Polecane</i></p> <p><i>Słaba rekomendacja – Sugerowane</i></p> <p><i>A – Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne wysokiej jakości (na przykład obliczenie wielkości próby, schemat blokowy włączenia pacjenta, analiza intencji leczenia, wystarczająca wielkość próby).</i></p> <p><i>B – Randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości (np. Tylko z pojedynczą ślepą próbą, ograniczona wielkość próby: co najmniej 15 pacjentów na grupę badaną).</i></p> <p><i>C – Badanie porównawcze z poważnymi ograniczeniami metodologicznymi (na przykład brak zaślepienia, bardzo mała wielkość próby, brak randomizacji) lub duże retrospektywne badania obserwacyjne.</i></p> <p><i>D – Zaczepnięte z istniejącego dokumentu konsensusu lub oświadczenia opartego na głosowaniu opinii ekspertów podczas konferencji konsensusu.</i></p>
HAWK 2017	<p>International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency</p> <p>[Międzynarodowy konsensus w sprawie diagnostyki i leczenia pacjentów pediatrycznych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1]</p> <p>Obrzęk górnych dróg oddechowych zawsze należy leczyć doraźnie tak wcześnie, jak to możliwe. Badania kliniczne sugerują, że wcześniejsze leczenie skraca czas trwania ataku i poprawia efekt leczenia (poziom dowodu: III). Dowody poziomu I dotyczące ostrego leczenia C1-INH-HAE zostały przeanalizowane pod kątem pC1-INHBe, pC1-INHCi, rekombinowanego ludzkiego C1-INH (rhC1-INH) (Rhucin / Ruconest), inh bitora kalikreiny ekalanaty (Kalbitor) i antagonisty receptora bradykininy B2 katybantu (Firazyr).</p> <p>Interwencje te wskazane są głównie dla dorosłych, z oczekującymi na wydanie zgody na stosowanie u populacji pediatrycznej.</p> <p>Każdy pacjent z C1-INH-HAE powinien zostać uwzględniony w terapii domowej i szkoleniu z samodzielnego (lub w roli opiekuna) leczenia. Można to ułatwić poprzez szkolenia na obozach letnich z pacjentami pediatrycznymi w różnym wieku lub poprzez szkolenie pielęgniarek w domu (poziom dowodu: I).</p> <p>W Europie dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berinert – zarówno dla dzieci (0-12 lat), jak i młodzieży (12-17 lat), • Cinryze – wyłącznie dla młodzieży, dla dzieci badania w toku, • Ruconest – wyłącznie dla młodzieży, dla dzieci badania w toku, • Firazyr – zarówno dla dzieci, jak i młodzieży badania w toku. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego RCT.</i></p> <p><i>II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.</i></p> <p><i>II-2 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanej kohorty lub analityczne badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z wielu ośrodków lub grupa badawcza.</i></p> <p><i>II-3 – Dowody uzyskane z wielu opisów przypadków z lub bez interwencji.</i></p> <p><i>III – Opinie ekspertów.</i></p>
HAEA 2016	<p>Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency</p> <p>[Postępowanie u dzieci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z powodu niedoboru inhibitora C1]</p> <p>Substancje dostępne do terapii na żądanie w trakcie ostrego ataku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C1 Inhibitor. Najdłużej stosowanym środkiem w leczeniu napadów jest C1-INH oczyszczony z osocza (pC1-INH). Podstawowym problemem w HAE jest zmniejszenie funkcji C1-INH. Terapia ta bezpośrednio odnosi się do przyczyn ataków. Zarówno skuteczność, jak i tolerancja pC1-INH w pediatrycznych HAE były przedmiotem wielu doniesień, przy sugerowanej dawce 20 j./kg. Obecnie jest on zatwierdzony przez

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>FDA do leczenia dzieci w każdym wieku. Cinryze, podobny pC1-INH zatwierdzony do profilaktyki u dorosłych i młodzieży, był również stosowany w leczeniu doraźnym u młodszych dzieci. Rekombinowana postać C1-INH, również podawana dożylnie Ruconest jest zatwierdzony do leczenia napadów u nastolatków i dorosłych, jak Berinert ma tę zaletę, że jest uzależniony od masy ciała (I dorośli; Zatwierdzony przez FDA dla populacji pediatrycznej; II-3 u dzieci),</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekalantyd jest inhibitorem kalikreiny w osoczu, aktualnie zatwierdzonym do leczenia napadów HAE u pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Niedawna analiza zbiorczych danych sugeruje, że ekalantyd jest skuteczny w leczeniu napadów HAE u młodszych pacjentów i ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ekalantyd był powiązany z reakcjami nadwrażliwości u niewielkiego odsetka (3–4%) biorców dlatego produkt należy podawać pod nadzorem personelu medycznego (I dorośli; Zatwierdzony przez FDA ≥ 12; II-3 u dzieci), • ikatybant jest antagonistą receptora bradykininy B2, aktualnie zatwierdzonym do leczenia napadów HAE u pacjentów w wieku > 18 lat. Ukończono badanie farmakokinetyki, tolerancji i bezpieczeństwa ikatybantu u pacjentów w wieku < 18 lat z HAE, wykazując jego bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci. Dawka wynosi 30 mg podskórną w 1 wstrzyknięciu w brzuch i nie jest dostosowywana do masy ciała (I dorośli; Zatwierdzony przez FDA ≥ 18; II-3 u dzieci). <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego RCT.</i></p> <p><i>II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.</i></p> <p><i>II-2 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanej kohorty lub analityczne badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z wielu ośrodków lub grupa badawcza.</i></p> <p><i>II-3 – Dowody uzyskane z wielu opisów przypadków z lub bez interwencji.</i></p> <p><i>III – Opinie ekspertów.</i></p>
FNCA 2015	<p>Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux)</p> <p>[Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: zalecenia francuskiego krajowego centrum leczenia naczynioruchowego (konsensus z Bordeaux 2014)]</p> <p>Zaleca się wprowadzenie specyficznego leczenia tak szybko, jak to tylko możliwe, jeśli u pacjenta stwierdza się ciężki atak HAE.</p> <p>Eksperti 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.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema); C1-INH – inhibitor C1; SDP - rozpuszczalnikowo-detergentowa plazma (ang. solvent detergent plasma); FFP – świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma); sc. - podskórną (ang. subcutaneously); IV – dożylnie (intravenously); HAEA – Hereditary angioedema association; HAWK - Hereditary Angioedema International Working Group; GASMS – German Association of Scientific Medical Societies; FNCA - French National Center for Angioedema

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Wytyczne wskazują, że leczenie ostrych napadów powinno być natychmiastowe, stosowane również w warunkach domowych. Przedstawione są możliwości leczenia napadów drogą dożylną i podskórną poprzez preparaty: substytuty inhibitora C1 składowej dopełniacza (Berinert, Cinryze) (dożylnie), podanie rekombinowanych C1-INH (Ruconest) (dożylnie) lub, rekomendowane ze względu na łatwość stosowania, zablokowanie receptora B2 stosując antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr) (podskórną).

Leczenie napadów HAE należy rozpoczynać najszybciej, jak to jest możliwe, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych, gdyż stanowią one zagrożenie dla życia pacjenta.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną opinię ekspercką.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	[REDAKTOWANE]
leki możliwe do zastosowania	Berinert iv
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	osocznopochodny C1-inhibitor (Berinert), rekombinowany C1-inhibitor (Ruconest), katibant, ekallantide (ale ≥ 12 rz i tylko w USA)
stosowane aktualnie w Polsce	Berinert iv
problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Berinert (jedyna opcja dla dzieci obecnie) jest podawany dożylnie. Taka droga podania wydłuża czas do rozpoczęcia leczenia, szczególnie jeśli chory/opiekun nie potrafi wykonać samodzielnie iniekcji dożylnych i jedzie np. na SOR. Szybkie podanie leku przerywającego napad jest ważne, bo skraca czas napadu i zmniejsza nasilenie objawów. Oczywiście, poza tym trudniej włożyć się do żyły u dziecka niż u dorosłego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu refundowany jest Berinert 500 i 1500 j.m.. Do końca sierpnia 2020 refundowany był produkt leczniczy Ruconest. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Refundacja apteczna							
Berinert 1500	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z wodą do wstrzykiwań po 3 ml	05909991213053	6 606,36	6 936,68	7 051,89	ryczałt	3,20
Berinert 500	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania	05909990713639	2 202,12	2 312,23	2 350,41	ryczałt	22,42

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Jako komparatory wnioskodawca wskazał Berinert oraz Ruconest. W opinii analityków Agencji wybór poprawny. Lek Ruconest był refundowany do końca sierpnia 2020 r.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i uzasadnienie ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Berinert Ruconest	<p>W leczeniu ostrych ataków HAE w Polsce zastosowanie znajdują trzy produkty lecznicze: Berinert (inhibitor C1-esterazy), Ruconest (kontestat α) oraz Firazyr (ikatybant). Wszystkie powyższe technologie są objęte finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu ostrych zagrażających życiu ataków HAE u dorosłych. Z kolei, w populacji pacjentów pediatrycznych refundacja nie obejmuje katybanu, w przeciwieństwie do dwóch pozostałych preparatów.</p> <p>Wobec powyższego, wydaje się, że komparatorami dla ocenianej interwencji powinny zostać produkty lecznicze stanowiące obecnie stosowaną praktykę i objęte refundacją w warunkach polskich u dzieci i młodzieży, czyli Berinert i Ruconest.</p>	Wybór poprawny. Lek Ruconest był refundowany do końca sierpnia 2020 r.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystąpienia ostrych zagrażających życiu napadów	pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego (niezwiązanymi z niedoborem [tj. zmniejszeniem stężenia lub aktywność] inhibitora esterazy C1) dopuszczano badania prowadzone w szerszej wiekowo populacji, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie dzieci i młodzieży dopuszczano badania ogólnie oceniające skuteczność interwencji w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, ze szczególnym uwzględnieniem napadów zagrażających życiu	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Firazyr (ikatybant) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL	ikatybant stosowany w rutynowej lub około-zabiegowej profilaktyce HAE ikatybant w nieprawidłowym dawkowaniu	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Beriner (pdC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Ruconest (rhC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL	komparatory w innym niż zalecane dawkowaniu komparator stosowany w rutynowej lub około-zabiegowej profilaktyce HAE w przypadku badań jednoramiennych nie wymagano obecności komparatora	komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. time to onset of symptom relief) ocena objawów według badacza czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. time to minimum symptoms) czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. time to initial symptom relief) ocena bólu przy użyciu narzędzia FPS R lub FLACC w zależności od wieku pacjenta czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej jakość życia przeżycie całkowite bezpieczeństwo	farmakokinetyka i farmakodynamika	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>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</p> <p>abstrakty doniesień konferencyjnych dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań prezentujących wyniki oceny ikatybantu w populacji pediatrycznej</p> <p>przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu pacjentów pediatrycznych</p>	<p>badania in vitro, badania na zwierzętach, opisy przypadków</p> <p>opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi</p> <p>przeglądy systematyczne oceniające inne leki</p>	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w

- Cochrane Library:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

Jako datę wyszukiwania podano 3 sierpnia 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w całym zakresie do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 16 listopada 2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne dotyczące ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci (Farkas 2017), 5 badań dotyczących komparatora – preparatu Berinert: Busse 2017, Schneider 2013 (badanie IMPACT1/2), Farkas 2002, Farkas 2013, oraz Kreuz 2012; 2 badania dotyczące komparatora – preparatu Ruconest: Baker 2017 oraz Reshef 2019.

Podczas przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio odnoszących się do porównania skuteczności klinicznej lub praktycznej wnioskowanej interwencji ze wskazanymi komparatorami.

Wnioskodawca włączył do przeglądu badania dotyczące komparatorów, jednak z uwagi na brak podania ich dokładnej charakterystyki Agencja odstąpiła od ich przedstawienia w AWA, szczegółowo omówione zostanie badanie Farkas 2017 odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ikatybantu u dzieci.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HGT-FIR-086</p> <p><i>Farkas 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies Inc. Lexington, Mass</p>	<ul style="list-style-type: none"> - faza III - liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczba ramion: jednoramienne - nierandomizowane - open-label - typ hipotezy: nieokreślony - okres obserwacji: 90 dni - interwencja: ikatybant, w podaniu podskórnym (s.c.) pojedyncza dawka 0,4 mg/kg, maksymalna dawka jednorazowa 30 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 2 - 17 lat w momencie pierwszego napadu HAE. - pacjenci przed i po okresie dojrzewania doświadczający ostrych napadów HAE w obrębie skóry, jamy brzusznej lub krtani leczeni katybanantem. - pacjenci przed i po okresie dojrzewania z HAE, którzy są leczeni katybanantem, ale nie podczas napadu. - udokumentowana diagnoza HAE typu I lub II. - świadoma zgoda <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego innego niż HAE. - udział w innym badaniu klinicznym obejmującym użycie dowolnego badanego produktu (leku lub wyrobu medycznego) w ciągu 30 dni przed zapisem do badania lub w dowolnym momencie w trakcie badania. - każdy znany czynnik / choroba, która może wpływać na zgodność leczenia, przebieg badania lub interpretację wyników. - wrodzone lub nabyte wady serca, które znacząco wpływają na czynność serca. - leczenie inhibitorami ACE w ciągu 7 dni przed leczeniem. - stosowanie antykoncepcji hormonalnej w ciągu 90 dni przed zabiegiem. - stosowanie androgenów (np. Stanozolol, danazol, oxandrolon, metylotestosteron, testosteron) w ciągu 90 dni przed zabiegiem. - ciąża lub karmienie piersią. - stan fizyczny, który utrudnia określenie stanu powrotu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 32</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR) na podstawie ocenianej przez badacza złożonej punktacji objawów po leczeniu, definiowanej jako najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym uzyskano 20% lub więcej poprawy w złożonej punktacji objawów, bez pogorszenia żadnego pojedynczego wyniku składowego. - czas do wystąpienia minimalnych objawów (TTMS), definiowany jako najwcześniejszy czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały (remisja kliniczna). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia ustąpienia objawów (TOSR) dla złożonych ocenianych przez badacza wyników objawów [Ramy czasowe: od rozpoczęcia podawania badanego leku do 8,5 lub 12 godzin po podaniu] - TOSR dla skorygowanych wyników skali bólu twarzy (FPS-R) [ramy czasowe: od rozpoczęcia podawania badanego leku do 28 lub 52 godzin po podaniu] - TOSR w przypadku twarzy, nóg, aktywności, płaczu i pocieszenia (FLACC) - liczba uczestników z nasileniem objawów klinicznych dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) od 2 do 4 godzin po podaniu - czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej - bezpieczeństwo - farmakokinetyka

s.c. – podanie podskórne, HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ACE - inhibitory konwertazy angiotensyny

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zgodnie z przedstawioną oceną wnioskodawcy jakość badania oceniano na 7/8 punktów skali NICE. Odjęto jeden punkt za brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2.

Tabela 14. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych

Ocena krytycznych domen	1	2	4	5	7	Ocena końcowa
Longhurst 2017	-	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
Pancholy 2019	-	-	+/-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Jakość włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską. Włączone do niniejszej analizy przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w dokumencie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych opracowań przedstawiono w tabeli poniżej. Do analiz skuteczności ikatybant w obu pracach włączono jedną próbę kliniczną Farkas 2017, w której skupiono się na ocenie efektywności klinicznej ikatybantu w leczeniu HAE u pacjentów pediatrycznych. Próba ta została zidentyfikowana w ramach przeglądu systematycznego i opisana w dalszej części raportu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Jakość badania nie została skomentowana przez wnioskodawcę.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych została wykonana przez Agencję z wykorzystaniem narzędzia zaprojektowanego przez Cochrane Collaboration, oceniającego możliwość powstania błędów systematycznych, wynikających z różnych aspektów metodyki badania.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonego badania do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
HGT-FIR-086	badanie opisane jako bez randomizacji	brak	brak zaślepienia	brak zaślepienia	przedstawion o przepływ i powody przerwania leczenia	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	badanie dotyczy choroby rzadkiej

Zgodnie z przyjętą metodyką, jakość badania powinna zostać ograniczona jako niska, z uwagi na wysokie ryzyko błędu systematycznego. Należy mieć jednak na uwadze, że ocena jakości badania, które zaprojektowane jest w celu oceny populacji dotkniętej chorobą rzadką, nie powinna odgrywać kluczowej roli, ani przekładać się na wnioskowanie, ponieważ z góry wiadome jest, że populacja będzie bardzo ograniczona, zazwyczaj będzie to badanie jednoramienne, nierandomizowane i niezaślepienie.

Wiarygodność wewnętrzna badania:

- alokacja pacjentów do grup nie została przeprowadzona z uwagi na program badania,
- badanie nie zostało zaślepienie,

- rodzaj hipotez badawczych przyjętych w badaniu nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, mimo że nie określono typu hipotezy,
- opisano liczebność grupy dla interwencji i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań.

Wiarygodność zewnętrzna badania:

- populacja włączona do badania jest zgodna z populacją wnioskowaną, w której interwencja będzie stosowana, były to dzieci, zarówno płci męskiej jak i żeńskiej, z wyróżnioną subpopulacją dla dzieci i młodzieży, mediana wieku w chwili diagnozy wyniosła około 6 lat,
- dawkowanie leków w badaniu było zgodne z zaleceniami ChPL, leczenie polegało na pojedynczym podaniu podskórnym ikatybantu w dawce 0,4 mg/kg m.c. (maks. 30 mg) przez inną osobę lub samego pacjenta w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Dozwolone było stosowanie profilaktycznej terapii z wyjątkiem atenuowanych androgenów oraz inne przewlekłe przyjmowane terapie (pod warunkiem stabilnego dawkowania). Pacjenci nie mogli przyjmować innych środków mogących wpływać na przebieg napadu choroby poza inhibitorami fibrynolizy (osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy, świeżo mrożone osocze). Wyjątkiem była terapia ratunkowa ostrego napadu, w ramach której chorzy mogli przyjmować również inne leki (np. przeciwbólowe, osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy), według decyzji lekarza.
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.

Wnioskodawca opiera część wyników na doniesieniach zjazdowych, prezentacjach i abstraktach konferencyjnych, publikacje typu abstrakt konferencyjny mimo indeksowania w bazach informacji medycznej nie są dokumentami stanowiącymi publikację. Abstrakty konferencyjne nie zawsze są poddawane ocenie pod względem weryfikacji danych, prawidłowości obliczeń oraz źródeł informacji, ponieważ proces peer-review nie jest wymagany przy kwalifikacji wystąpień do sesji tematycznych.

Przedstawienie wyników zawartych w abstrakcie konferencyjnym powinno stanowić informację dodatkową, uzupełniającą, nie stanowi to jednak dowodu naukowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Odnaleziono tylko jedno opublikowane w pełnym tekście badanie oceniające ikatybant w populacji pediatrycznej – była to próba obserwacyjna bez grupy kontrolnej Farkas 2017. Dodatkowo zidentyfikowano trwające obecnie badanie obserwacyjne IOS (ang. icatibant outcome survey), którego wyniki dla populacji pediatrycznej zostały dotychczas opublikowane w ramach doniesienia konferencyjnego Andresen 2019; mała dostępność badań w populacji pediatrycznej ogranicza możliwość oceny ikatybantu, niemniej obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich (Orphanet 2019), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocznego na terenie UE (EMA 2003), co przekłada się na ograniczoną dostępność dowodów klinicznych oraz stosunkowo małą liczbę chorych uwzględnionych w analizowanych badaniach, dodatkowo jeszcze biorąc pod uwagę ograniczenia wiekowe;
- W badaniu Farkas 2017 nie było możliwości osobnej oceny napadów zagrażających życiu (obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną), gdyż wyniki przedstawiono ogółem dla odnotowanych napadów; ogółem w badaniu odnotowano napad skórny u 16 (72,7%) chorych, napad brzuszny u 5 (22,7%) chorych oraz napad obejmujący jednocześnie skórę i jamę brzuszną u 1 (4,5%) pacjenta (nie odnotowano napadów krtańowych); w doniesieniu konferencyjnym Kessel 2019, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących >1 leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórne/brzuszne, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtańowe;
- Brak badań z obecną grupą kontrolną ogranicza możliwość liczbowego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu z założonymi komparatorami (pośrednio lub bezpośrednio); porównanie efektywności ikatybantu z efektywnością komparatorów (preparatów Berinert oraz Ruconest) przeprowadzono jedynie przez zestawienie wyników dla odpowiednich podgrup leczonych danym lekiem;

- Włączone do porównania badania obejmowały niewielkie populacje chorych, od 7 pacjentów w fazie 1 badania IMPACT1/2 do 32 w populacji badania Farkas 2017. W dwóch badaniach (IMPACT1/2, Baker 2017) wynikało to częściowo z faktu, że populacja pediatryczna stanowiła jedynie podgrupę populacji ogólnej;
- Kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań w prostym porównaniu różniły się między sobą. W szczególności występowały różnice w wieku dzieci rekrutowanych do badań, przez co można było wyróżnić badania oceniające głównie populację dzieci (średnio 8-12 lat, Reshef 2019 oraz Farkas 2017) oraz badania oceniające populację młodzieży (średnio 16 lat, IMPACT1/2 oraz Baker 2017). Różnice występowały także w kryteriach dotyczących jednostki chorobowej. Do badań IMPACT1/2 oraz Baker 2017 w fazie RCT, a także w badaniu Reshef 2019 włączano pacjentów z objawami występującymi w ciągu 5 godzin przed leczeniem (IMPACT1/2)/oceną badacza (Baker 2017). W badaniach tych określono ponadto wymagania dotyczące nasilenia objawów (umiarkowane lub ciężkie), a w badaniu IMPACT1/2 także efekty leczenia (osiągnięcie umiarkowanego nasilenia leczonych objawów);
- Włączone badania różnie definiowały punkty końcowe uwzględnione w analizie, co utrudnia interpretację zestawianych wyników; w badaniu Farkas 2017 oceniającym zastosowanie ikatybantu u dzieci ocena polegała na uśrednieniu wyników oceny nasilenia dla poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali. Z kolei w próbach Baker 2017 oraz Reshef 2019 wyniki dla tego punktu końcowego określano przy użyciu skali VAS. W próbie IMPACT1/2 przebieg leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi pacjenta na określone pytania. Zaznaczyć należy, że definicja stosowana w badaniu Farkas 2017 była najbardziej złożoną w porównaniu do definicji w pozostałych badaniach;
- W niektórych badaniach ustępowanie objawów było oceniane przez pacjentów (Baker 2017, Reshef 2019), a w innych przez badaczy (Farkas 2017). W próbie IMPACT1/2 zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu;
- Wyniki dla ocenianych punktów końcowych prezentowano w różny sposób, co wpływa na możliwość bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Przykładowo w ocenie czasu do zmniejszenia nasilenia objawów podano: medianę i 95% CI (badanie Farkas 2017, Baker 2017 oraz Reshef 2019) oraz medianę i zakres (badanie IMPACT1/2), różnice te ograniczały możliwość właściwego porównania ocenianych interwencji;
- W badaniu Farkas 2017 analizie poddano przyjęcie pojedynczej dawki ikatybantu przy jednym napadzie (w dodatkowym doniesieniu przedstawiono również w ograniczonym zakresie wyniki oceny skuteczności 2 oraz 3 podania leku, w kolejnych napadach); w badaniach dla komparatorów pacjenci mogli przyjmować leki wielokrotnie w ramach leczenia kolejnych napadów, co ogranicza możliwość właściwego porównania skuteczności leczenia.
- W większości odnalezionych badań stosowano interwencje zgodnie z zalecanymi obecnie schematami (lub udało się uzyskać wynik dla grupy otrzymującej zlecane dawkowanie), jednak w czterech badaniach dotyczących preparatu Berinert (Busse 2017, Farkas 2002, Farkas 2013 oraz Kreuz 2012) dawkowanie okazało się niezgodne z obecnie zalecanym dawkowaniem, dlatego ostatecznie nie zestawiono ich wyników z wynikami próby Farkas 2017 – dane po stronie preparatu Berinert ostatecznie pochodziły z badań IMPACT1/2.
- Podobnie jak w badaniu Farkas 2017, w badaniach dla komparatorów nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z napadami zagrażającymi życiu (obejmujące gardło, krtań lub jamę brzuszną); ogółem napady brzuszne stwierdzono u 6 (66,7%) chorych z badania IMPACT 1, z kolei w badaniu IMPACT 2 leczono 78 (67,8% wszystkich napadów) napadów brzusznych oraz 6 (5,2%) napadów krtaniowych, w badaniu Baker 2017 leczono 26 (52,0%) napadów brzusznych oraz 7 (14,0%) napadów twarzowo/gardłowo/krtaniowych, natomiast w próbie Reshef 2019 leczono 39 (53,4%) napadów brzusznych oraz 5 (6,8%) napadów gardłowo/krtaniowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Po weryfikacji przedłożonych dokumentów przez Wnioskodawcę analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń, które nie zostałyby wskazane.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Farkas 2017 było wieloośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III, w której pacjenci pediatryczni (od 2 roku życia do ukończenia 17 lat) otrzymywali pojedynczą dawkę ikatybantu w ciągu 12 godzin od wystąpienia ostrego napadu choroby, w tym również ataku zagrażającego życiu (część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki). Pacjentów podzielono na podstawie klinicznej oceny wieku rozwojowego na osoby przed okresem dojrzewania, czyli dzieci, sklasyfikowane jako I stopień wg skali Tannera¹ i osoby w okresie pokwitaniowym, po okresie dojrzewania, czyli młodzież, sklasyfikowane jako II-V stopień Tannera. Ikatybant podawano wszystkim rekrutowanym dzieciom i części nastolatków podczas napadu HAE.

Ogółem, w badaniu uwzględniono dane pochodzące od 32 pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (diagnozę potwierdzano w centralnym laboratorium). Włączeni pacjenci otrzymali ikatybant przynajmniej raz w trakcie badania, w ramach leczenia napadu choroby Firazyr otrzymało 11 dzieci oraz 21 pacjentów kwalifikowanych jako młodzież; dodatkowo 10 chorych kwalifikowanych w grupie młodzieży otrzymało leczenie bez napadu choroby.

Skuteczność kliniczną oceniano u 22 pacjentów, u których wystąpił ostry napad obrzęku naczynioruchowego, a bezpieczeństwo w populacji 32 pacjentów (wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniu), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu.

Średnia wieku w całej populacji badania wynosiła $12,3 \pm 3,5$ lat, w podgrupie dzieci było to $8,6 \pm 3,0$ lat, w podgrupie młodzieży $14,3 \pm 1,2$ lat. Chorzy płci męskiej stanowili 59,4% populacji badania, 54,5% oraz 61,9% odpowiednio. W grupie badanej większość pacjentów była rasy białej – 96,9%, 100,0% i 95,2% odpowiednio. Wiek w momencie leczenia [lata], średnia \pm SD: dla populacji ogólnej badania $8,6 \pm 3,0$; $14,3 \pm 1,7$ w grupie dzieci oraz $12,3 \pm 3,5$ w grupie młodzieży. Wiek w chwili rozpoznania [lata], mediana (min, max): 2,9 (0,6 - 6,4) w całej populacji badania, dla dzieci 8,4 (0,2 - 14,2), dla młodzieży 6,3 (0,2 - 14,2). Czas od ostatniego ataku [mies.], mediana (min, max): 4,0 (1,1 - 17,5) dla wszystkich uczestników badania oraz odpowiednio 9,8 (0,6 - 72,6) i 9,4 (0,6 - 72,6).

W trakcie trwania badania dopuszczono możliwość podawania ikatybantu (sumarycznie maksymalnie 3 dawki) w trakcie kolejnych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego następujących co najmniej tydzień po poprzednim podaniu leku u pacjentów z grupy młodzieży. Wyniki dla tej grupy chorych (określane jako wyniki 2 części badania) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Kessel 2019. W analizie uwzględniono 9 chorych w średnim wieku 17,4 (SD: 2,45) lat w momencie otrzymania drugiej dawki ikatybantu. U części pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiły napady zagrażające życiu, ale nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy chorych z takim atakami.

Populacja uwzględniona w badaniu była szersza niż wnioskowana, gdyż ocenie poddano ikatybant stosowany w leczeniu ciężkich napadów ogółem, nie tylko tych zagrażających życiu – należy jednak pamiętać, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy to choroba rzadka, co ogólnie zmniejsza dostępność danych klinicznych.

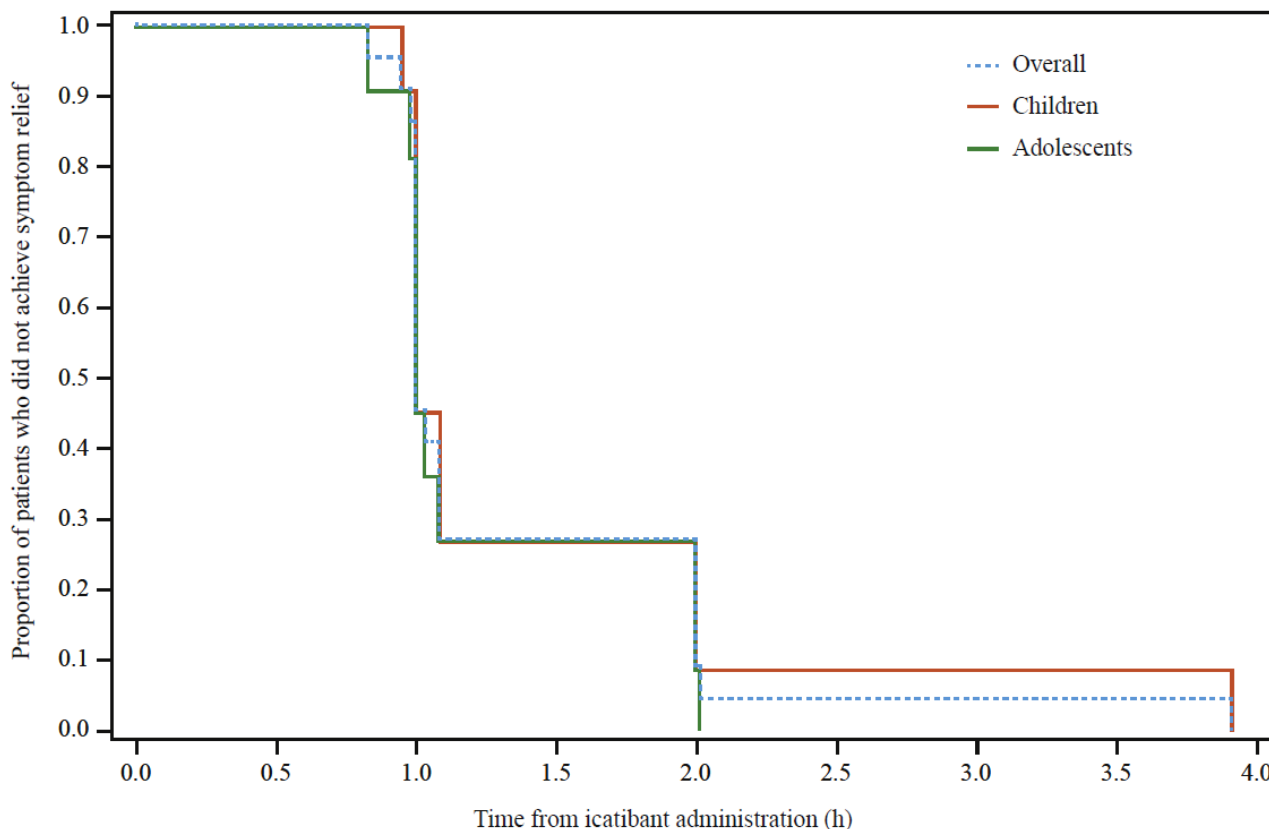
¹ skala pozwalająca określić stadium dojrzałości płciowej dzieci, nastolatków i dorosłych na podstawie cech morfologicznych – budowy narządów płciowych i piersi. Termin pochodzi od nazwiska Jamesa Mourilyana Tannera, który opracował skalę. Skala Tannera określa 5 stadiów rozwoju i przyporządkowuje im wiek występowania.

- W. A. Marshall, J. M. Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of Disease in Childhood, London, February 1970, 45 (239): 13-23.
- W. A. Marshall, J. M. Tanner: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood, London, June 1969, 44 (235): 291-303.

Złożona punktacja objawów oceniana przez badacza

W trakcie badania 16 pacjentów (72,7%) z populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności klinicznej, doświadczyło napadu objawiającego się poprzez pojawienie się zmian skórnych, 5 pacjentów (22,7%) miało atak zlokalizowany w obrębie jamy brzusznej, 1 pacjent (4,5%) miał połączony atak skórny i brzuszny; u żadnego z ocenianych pacjentów nie odnotowano ataku obejmującego okolice krtani.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR – ang. time to onset of symptom relief). Mediana TOSR w populacji ogólnej badania wyniosła 1,0 godziny (95% CI: 1,0; 1,1), bez istotnych różnic między predefiniowanymi subgrupami dzieci i młodzieży (mediana 1,0; 95% CI, 1,0; 2,0). Ponad 70% pacjentów doświadczyło złagodzenia objawów po 1,1 godziny, a ponad 90% po 2 godzinach po podaniu ikatybantu. Dane zostały przedstawione na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Czas do wystąpienia złagodzenia objawów w grupie badanej (Farkas 2017)

Dodatkowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do wystąpienia minimalnych objawów (TTMS – ang. time to minimum symptoms), definiowany jako najwcześniejszy czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały, punkt końcowy będący odpowiednikiem remisji klinicznej. Ogólnie mediana TTMS wyniosła 1,1 godziny (95% CI, 1,0; 2,0). Wyniki dla populacji dzieci (1,9 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0) były zbliżone do tych w populacji młodzieży (1,0 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0). Około 50% pacjentów osiągnęło minimum objawów po 1 godzinie, a 80% po 2 godzinach po leczeniu.

Średni złożony wynik oceny objawów zgłaszany przez badacza wykazał poprawę w czasie w obu grupach pacjentów; zaobserwowane wartości i zmiany w stosunku do poziomów przed leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki złożonej oceny objawów dokonanej przez badaczy

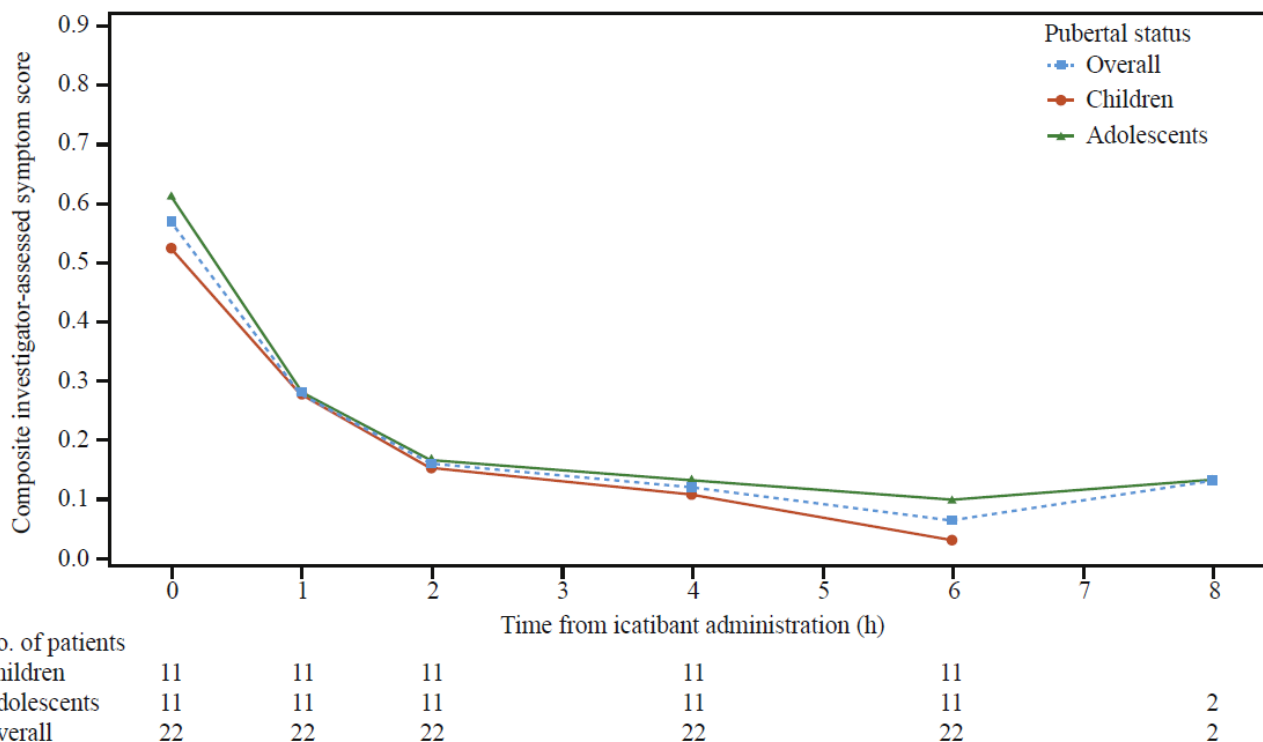
Czas	dzieci (n = 11)		młodzież (n = 11)		ogółem (N = 22)	
	średnia (SD)	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)	średnia (SD)	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)	średnia (SD)	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)
Przed leczeniem	0,523 (0,374)	-	0,614 (0,318)	-	0,568 (0,342)	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	0,273 (0,109)	-0,250 (0,301)	0,273 (0,295)	-0,341 (0,384)	0,273 (0,217)	-0,295 (0,340)
2 godz. po podaniu ikatybantu	0,148 (0,146)	-0,375 (0,280)	0,159 (0,178)	-0,455 (0,341)	0,153 (0,159)	-0,415 (0,307)
4 godz. po podaniu ikatybantu	0,102 (0,094)	-0,420 (0,350)	0,125 (0,177)	-0,489 (0,342)	0,114 (0,139)	-0,455 (0,340)
6 godz. po podaniu ikatybantu	0,023 (0,051)	-0,500 (0,391)	0,091 (0,149)	-0,523 (0,335)	0,057 (0,114)	-0,511 (0,355)
8 godz. po podaniu ikatybantu [^]	ND	ND	0,125 (0,000) [^]	-0,188 (0,088) [^]	0,125 (0,000)	-0,188 (0,088)

[^] - oceniane u 2 pacjentów.

n/N – liczebność podgrupy/grupy całkowitej, ND – brak danych, SD – odchylenie standardowe

Wyniki dla występowania poszczególnych objawów były podobne u dzieci i młodzieży. W przypadku objawów, które były umiarkowane lub gorsze przed leczeniem, z wyjątkiem obrzęku skóry, średni czas do wystąpienia łagodnych lub nieobecności objawów u dzieci i młodzieży wynosił około 1 godziny. W przypadku obrzęku skóry średni czas ustąpienia objawów wynosił 2,0 godziny u dzieci i 1,0 godzinę u młodzieży. Czas do początkowego ustąpienia objawów był szybki.

Około 70% i 95% pacjentów po raz pierwszy zauważyło ogólną poprawę objawów odpowiednio po 1 godzinie i 2 godzinach po podaniu ikatybantu.



Rysunek 2. Średni złożony wynik oceny objawów przez badacza (populacja skuteczności). Punktację objawów obliczano, biorąc średnio 8 składników napadu skórniego lub brzuszego.

Samoocena bólu przez pacjenta

Dwudziestu pacjentów w wieku 4 lat lub starszych kwalifikowało się do analizy przez zrewidowaną skalę bólu twarzowego (FPS-R – Faces Pain Scale-Revised); jednakże TOSR analizowano dla 15 pacjentów (5 pacjentów, u których poziom przed leczeniem wynosił 0 lub był ich brak, wykluczono z analizy). Ogólna mediana TOSR wyniosła 1,0 godziny (95% CI, 0,8–1,0), z podobnymi wynikami dla dzieci i młodzieży (mediana, 0,9 godziny [95% CI, 0,8–1,0] i 1,0 godziny [95% CI, 0,6–1,0]) odpowiednio).

TTMS analizowano za pomocą wyniku FPS-R dla 16 pacjentów (3 pacjentów z wartościami przed leczeniem równymi 0 zostało wykluczonych z analizy, a 1 pacjent, który nie osiągnął minimalnych objawów FPS-R do 19 godzin po leczeniu, został oceniany).

Ogólna mediana TTMS wyniosła 3,4 godziny (95% CI, 1,8-5,3). Wyniki dla dzieci i młodzieży były podobne (mediana TTMS, 2,4 godziny [95% CI, 1,9-5,3] i 3,8 godziny [95% CI, 1,0-6,8], odpowiednio).

Tabela 17. Wyniki skuteczności dla łagodzenia dolegliwości bólowych po podaniu ikatybantu

Punkt końcowy	n	Mediana (95% CI) [godziny]
czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR)	15	1,0 (0,8; 1,0)
czas do minimalnych objawów (TTMS)	16	3,4 (1,8; 5,3)

n – liczebność populacji, 95% CI – 95% przedział ufności

Ból oceniano za pomocą punktacji FPS-R dla wszystkich 20 pacjentów (9 dzieci i 11 nastolatków). Wyniki odzwierciedlały poprawę w stosunku do wyniku bazowego we wszystkich punktach czasowych; obserwowane wartości i zmiany w czasie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki oceny nasilenia bólu w skali FPS-R

Czas	dzieci (n = 9)			młodzież (n = 11)			ogółem (N = 20)		
	n	średnia (SD)	Zmiana od wyniku, średnia (SD)	n	średnia (SD)	Zmiana od wyniku, średnia (SD)	n	średnia (SD)	Zmiana od wyniku, średnia (SD)
Przed leczeniem	9	4,7 (3,74)	-	9	6,2 (2,33)	-	18	5,4 (3,13)	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	9	2,2 (2,11)	-2,4 (2,60)	9	2,7 (2,65)	-3,6 (2,79)	18	2,4 (2,33)	-3,0 (2,68)
2 godz. po podaniu ikatybantu	9	1,3 (2,24)	-3,3 (3,61)	7	2,0 (2,31)	-3,7 (3,15)	16	1,6 (2,22)	-3,5 (3,31)
4 godz. po podaniu ikatybantu	9	0,9 (2,03)	-3,8 (3,80)	11	0,7 (1,35)	-5,3 (2,24)	20	0,8 (1,64)	-4,6 (3,13)
6 godz. po podaniu ikatybantu	9	0 (0)	-4,7 (3,74)	11	1,6 (3,07)	-4,2 (3,07)	20	0,9 (2,38)	-4,4 (3,33)
8 godz. po podaniu ikatybantu [^]	4	0 (0)	-5,0 (3,46)	9	2,0 (3,32)	-4,0 (3,06)	13	1,4 (2,87)	-4,4 (3,07)
24 godz. po podaniu ikatybantu	7	1,1 (2,27)	-2,3 (2,93)	11	1,1 (2,07)	-4,9 (3,33)	18	1,1 (2,08)	-3,8 (3,34)
48 godz. po podaniu ikatybantu	7	0 (0)	-4,0 (4,00)	8	1,8 (2,71)	-3,7 (3,90)	15	0,9 (2,12)	-3,9 (3,80)

n/N – liczebność podgrupy/grupy całkowitej, SD – odchylenie standardowe

Ocena badacza bólu u dzieci w wieku poniżej 4 lat

Dwóch pacjentów w populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności było w wieku poniżej 4 lat i tym samym kwalifikowało się do oceny bólu za pomocą skali przeznaczonej dla tej grupy wiekowej, oceniającej objawy twarzowe, nogi, aktywność, płacz i pocieszenie (FLACC – ang. Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability). Jeden pacjent miał wartość przed leczeniem równą 0 i został wykluczony z analiz czasu do wystąpienia zdarzenia. Dla 1 kwalifikującego się pacjenta, TOSR i TTMS wynosiły 1,0 godzinę.

Stosowanie leków ratunkowych

Żaden z pacjentów w populacji, w której uzyskano skuteczność, nie wymagał zastosowania leków doraźnych w ciągu 48 godzin od zastosowania ikatybantu.

U jednego nastolatka w populacji zakwalifikowanej do oceny bezpieczeństwa (ale nie skuteczności), w której ikatybant był podawany bez obecności napadu, wystąpił napad HAE 6 godzin po zastosowaniu ikatybantu i pacjent ten otrzymał C1-INH jako terapię ratunkową. Atak ten został zarejestrowany jako AE o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; nie można było określić rodzaju tego ataku.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wszystkich 32 pacjentów otrzymało 1 wstrzyknięcie ikatybantu i włączono ich do analizy bezpieczeństwa. Łącznie odnotowano 32 zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (TEAE - Treatment Emergent Adverse Event), które wystąpiły u 9 (28,1%) pacjentów, najczęściej u młodzieży.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia

TEAE	dzieci (n = 11)		młodzież (n = 21)		ogółem (N = 32)	
	pacjenci	zdarzenia	pacjenci	zdarzenia	pacjenci	zdarzenia
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	2 (18,2%)	9	7 (33,3%)	23	9 (28,1%)	32
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	0	3 (14,3%)	9	3 (9,4%)	9
Zaburzenia układu nerwowego	1 (9,1%)	2	2 (9,5%)	2	3 (9,4%)	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	0	2 (9,5%)	2	2 (6,3%)	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 (9,1%)	1	1 (4,8%)	1	2 (6,3%)	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	1 (9,1%)	1	1 (4,8%)	1	2 (6,3%)	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (9,1%)	2	1 (4,8%)	1	2 (6,3%)	3

TEAE - zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia, n/N – liczebność podgrupy/grupy całkowitej

Wszystkie TEAE były łagodne lub umiarkowane, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występowały najczęściej (u 3 pacjentów [9,4%]). Żadne TEAE nie były ciężkie i nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane po leczeniu. Żadne TEAE nie doprowadziły do przerwania badania lub zgonu. Dwie TEAE na 1 nastolatka uznano za „prawdopodobnie związane” z ikatybantem (suchość w ustach i zmęczenie, oba łagodne). U większości pacjentów (90,6%) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej rumień (84,4%) i obrzęk (68,8%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna lub umiarkowana, a większość (90% - 100%) ustępowała do 6 godzin po podaniu. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Reakcje w miejscu podania leku

reakcja	dzieci (n = 11)	młodzież (n = 21)	populacja badania (N = 32)
Reakcje bez względu na ciężkość, n (%)			
wszystkie	9 (81,8%)	20 (95,2%)	29 (90,6%)
rumień	9 (81,8%)	18 (85,7%)	27 (84,4%)
obrzęk	7 (63,6%)	15 (71,4%)	22 (68,8%)
uczucie pieczenia	4 (36,4%)	9 (42,9%)	10 (31,3%)
uczucie ciepła	3 (27,3%)	6 (28,6%)	10 (31,3%)
ból skóry	1 (9,1%)	4 (19,0%)	7 (21,9%)
świąd	1 (9,1%)	3 (14,3%)	4 (12,5%)

reakcja	dzieci (n = 11)	młodzież (n = 21)	populacja badania (N = 32)
Reakcje o poważnym (severe) nasileniu, n (%)			
wszystkie	0	2 (9,5%)	2 (6,3%)
rumień	0	2 (9,5%)	2 (6,3%)
obrzęk	0	1 (4,8%)	1 (3,1%)
uczucie pieczenia	0	1 (4,8%)	1 (3,1%)
uczucie ciepła	0	1 (4,8%)	1 (3,1%)

U dwóch pacjentów (6,3%) wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia; oba ustąpiły po 6 godzinach od podania dawki. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, objawach czynności życiowych, elektrokardiogramach ani hormonach rozrodczych. Większość pacjentów (oboje płci) utrzymywała normalny poziom hormonów we wszystkich punktach czasowych, niezależnie od stanu pokwitania. Troje dzieci płci żeńskiej (60,0%) miało niskie poziomy progesteronu przed leczeniem, które pozostawały niezmiennione 6 godzin po leczeniu i 8 dnia po leczeniu; 2 z nich nadal miały niski poziom w 90 dniu.

4.2.1.3. Ikatybant (Firazyr) vs osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest)

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono zestawienie skuteczności ikatybantu z technologiami alternatywnymi wskazanymi w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*, czyli produktami leczniczymi Berinert i Ruconest. W związku ze zmianą statusu refundacyjnego dla produktu Ruconest, ograniczono zestawienie w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej do porównania Firazyru z Berinertem.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano prób klinicznych z randomizacją, które porównywałyby bezpośrednio ikatybant z danymi komparatorami. Porównanie pośrednie ze wspólnym komparatorem również nie było możliwe ze względu na brak badań z komparatorem dla ikatybantu – odnalezione badanie Farkas 2017 było próbą jednoramienną. Wyniki badania Farkas 2017 zestawiono z wynikami badań IMPACT1 oraz jego fazy OLE IMPACT2 (obie przedstawione razem w publikacji Schneider 2013) po stronie preparatu Berinert.

W próbie IMPACT1 poszukiwano chorych z napadami choroby, którzy spełniali określone kryteria włączenia – po przeprowadzeniu oceny i pozytywnej weryfikacji chory poddawany był randomizacji do jednej z trzech grup badania. Przy kolejnym napadzie po udziale w badaniu IMPACT1 (a pacjenci z napadem krtaniowym już przy pierwszym napadzie) pacjenci mogli być włączeni do fazy OLE badania – IMPACT2. Ocena skuteczności w badaniach IMPACT dla populacji pediatrycznej została przeprowadzona w ograniczonych próbach pacjentów, faza 1: 7 pacjentów, faza 2: 9 pacjentów pediatrycznych.

Zestawienie charakterystyki wejściowej pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Porównanie badań oceniających skuteczność produktu Firazyru i Berinert w populacji pediatrycznej

charakterystyka	Farkas 2017	IMPACT1/2
liczba pacjentów	22 w ocenie skuteczności 32 ^{AAA} w ocenie bezpieczeństwa	faza 1 (IMPACT 1): 7 faza OLE (IMPACT 2): 9 łącznie: 15 ^A pacjentów
wiek podczas leczenia [lata]	średnia: 12,3 (SD: 3,5)	mediana: 16 (zakres: 10-17)*
płeć męska, n (%)	19 (59,4%)	6 (40,0%*)

charakterystyka	Farkas 2017	IMPACT1/2
rasa, n (%)	biała: 31 (96,9%)	biała: 13 (86,7%)* czarna: 1 (6,7%)* inna: 1 (6,7%)*
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	21,40 (4,26)	23,46 (3,80)*

* - obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ - 1 pacjent uwzględniony w obu fazach badania;

^^ - populacja bezpieczeństwa obejmowała 22 chorych z wykonaną oceną skuteczności (chorzy otrzymujący ikatybant w leczeniu napadu obrzęku) oraz 10 chorych, którzy otrzymali ikatybant bez napadu obrzęku.

Definicje punktów końcowych

W badaniu Farkas 2017 - TOSR określono jako czas od podania ikatybantu do poprawy wyniku w złożonej ocenie objawów w ocenie badacza (średnia z wyników oceny poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali nasilenia: od 0 brak objawów do 4 – objawy bardzo silnie upośledzające funkcjonowanie) o $\geq 20\%$ od wartości początkowej, bez pogorszenia wyniku w zakresie żadnego z ocenianych objawów, TTNS jako czas od leczenia do klinicznej remisji, określanej jako ustąpienie nasilenia objawów do stopnia łagodnego (ocena 1), lub całkowite ustąpienie w ocenie badacza.

W badaniach IMPACT - TOSR zdefiniowano jako poprawa objawów choroby stwierdzana na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu, z kolei TTNS nie było oceniane, w publikacjach przedstawiono ocenę czasu do całkowitego ustąpienia objawów.

Porównanie skuteczności

W badaniach oceniających preparat Berinert raportowano dane w odmienny sposób – w próbie IMPACT1/2 przedstawiono mediany wraz z zakresem. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku w badaniu IMPACT1 wynosiła 0,42 godziny (zakres: 0,17-24,00), wartość ta była niższa niż obserwowana w przypadku ikatybantu.

W fazie wydłużonej tego badania (IMPACT2) obserwowana mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów również była niższa niż w próbie dla ikatybantu i wynosiła 0,49 godziny (zakres: 0,24-1,65). W badaniu IMPACT2 przedstawiono również wyniki w przeliczeniu na liczbę napadów (a nie liczbę pacjentów) – w takim przypadku mediana TOSR wyniosła 0,48 (zakres: 0,05-17,75), a więc wynik był bardzo zbliżony do tego przeliczonego na pacjentów.

Porównanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu oceniającym ikatybant, zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia stwierdzono u 28,1% pacjentów (w tym u 18,2% dzieci i 33,3% młodzieży), co stanowiło większy odsetek w porównaniu do AEs raportowanych podczas leczenia w badaniu IMPACT1 oceniającym preparat Berinert (14,3%) i nieco mniejszy w IMPACT2 (33,3%), czyli fazie wydłużonej badania IMPACT1.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Tachdjian 2020

Było to retrospektywne badanie kohortowe, w którym wykorzystano bazę danych IQVIA PharMetrics Plus, zbior danych medycznych i administracyjnych przemysłu farmaceutycznego obejmujący ponad 150 milionów unikatowych kodów zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych. Kody te odpowiadały składanym przez podmioty lecznicze wnioskowi o zwrot kosztów (ang. claims). Zbiór danych jest reprezentatywny dla populacji

ubezpieczonej komercyjnie w USA pod względem wieku i płci osób ≤ 65 roku życia i obejmuje zróżnicowaną reprezentację pod względem geograficznym, płatników, świadczeniodawców i obszaru praktyki klinicznej. Dane obejmują informacje diagnostyczne w oparciu o klasyfikacje ICD-9-CM lub ICD-10-CM, kody procedur diagnostycznych oraz informacje o lekach z National Drug Code i systemu procedur opieki zdrowotnej (świadczeń).

Badanie obejmowało okres od 1 stycznia 2006 r. do 30 września 2015 r.

Podgrupą całego badania była populacja pediatryczna pacjentów w wieku < 18 lat w dniu indeksowania, czyli włączenia do badania, która objęła łącznie 555 dzieci i młodzieży. Spośród nich 143 pacjentów było poddanych leczeniu związanym z HAE. Jeżeli chodzi o podział względem stosowanego leczenia, 80 pacjentów, stanowiących 55,9% przyjmowało leczenie celowane względem HAE, obejmujące wykorzystanie inhibitorów C1, ekallantynu i ikatybantu, 11 pacjentów (7,7%) było leczonych wyłącznie androgenami, u 14 (9,8%) stosowano wyłącznie świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy lub kwas β -aminokapronowy, u 38 pacjentów (26,6%) podano leczenie skojarzone.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna

W kohorcie leczonej dzieci i młodzieży średni wiek \pm SD w dniu indeksowania wynosił $12,3 \pm 4,2$ lat, 58,7% stanowiły dziewczynki, a średni czas obserwacji \pm SD wynosił 1097 ± 886 dni. Średni wynik \pm SD w skali Charlsona Comorbidity Index (CCI²) wyniósł $0,8 \pm 1,5$; podobnie jak w przypadku całej leczonej kohorty, niewielka liczba dzieci leczonych wyłącznie świeżo mrożonym osoczem, kwasem traneksamowym lub kwasem β -aminokapronowym ($n=14$) miała wyższy średni wynik w skali CCI. *Interpretacja: wynik 0,8 oznacza wartość szansy zbliżonej do 96% dla wskaźnika 10-letniego przeżycia.*

Częstymi chorobami współistniejącymi były alerggia lub anafilaksja (57,3%), lęk lub depresja (24,5%), zaburzenia płynów i elektrolitów (16,1%) oraz pokrzywka (13,3%). Zgłoszenia dotyczące przyjmowania leków związanych z lękiem lub depresją odnotowano u 64 pacjentów (44,8%). Dwie trzecie kohorty zgłosiło wnioski dotyczące wizyt u alergologów, a jedna piąta - do specjalistów dermatologów i położników/ginekologów.

Wzorce leczenia w czasie

Wzorce leczenia w kohorcie pediatrycznej były podobne do obserwowanych w całej kohorcie leczonej, przy czym rosnący odsetek pacjentów otrzymujących leki na HAE, a malejący odsetek otrzymujących androgeny lub świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy lub kwas β -aminokapronowy.

Leki ze wskazaniem ukierunkowanym na leczenie HAE otrzymało 93,8% dziewczynek i 86,7% chłopców w 2015 roku.

Wybrane diagnozy wskazujące na ataki HAE

Rozkład wybranych zgłoszeń medycznych związanych z HAE wskazujących na występowanie napadów HAE był podobny do obserwowanego w całej leczonej kohorcie. Zgłoszenia dotyczące obrzęku i/lub obrzęku naczynioruchowego obserwowano u 81,8% leczonej grupy pediatrycznej, podczas gdy rozszczenia dotyczące bólu brzucha i duszenia się odpowiednio - 55,9% i 28,7%.

Wnioski autorów

- *Ta analiza dużej amerykańskiej bazy danych z lat 2006-2015 opisała powszechnie występujące choroby współistniejące w kohortach osób dorosłych i dzieci leczonych z powodu HAE w Stanach Zjednoczonych, a także zmieniające się wzorce leczenia, ponieważ pojawiły się konkretne opcje leczenia HAE.*

² Przewiduje ryzyko rocznej śmiertelności pacjenta, który może mieć szereg chorób współistniejących, takich jak choroba serca, AIDS lub rak (łącznie 22 stany). Każdemu warunkowi przypisuje się ocenę 1, 2, 3 lub 6, w zależności od ryzyka śmierci związanego z każdym z nich. Wyniki są sumowane, aby zapewnić całkowity wynik do przewidywania śmiertelności.

Stany kliniczne i związane z nimi wyniki są następujące:

1. zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, demencja, choroba naczyń mózgowych, przewlekła choroba płuc, choroba tkanki łącznej, wrzód, przewlekła choroba wątroby, cukrzyca
2. Hemiplegia, umiarkowana lub ciężka choroba nerek, cukrzyca z uszkodzeniem narządu końcowego, guz, białaczka, chłoniak
3. umiarkowana lub ciężka choroba wątroby
6. nowotwór złośliwy, przerzuty, AIDS

Przykład z publikacji:

$10\text{-year survival} = 0.983^{(e^{CCI \times 0.9})}$, where CCI = Charlson Comorbidity Index.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83.

- *Znaczne obciążenie atakami znalazło odzwierciedlenie w kilku wynikach zgłoszonych w okresie badania, pomimo rosnącej liczby opcji terapeutycznych celowanych na HAE. Niedawno zatwierdzone terapie do długoterminowej profilaktyki są obiecujące w zaspokajaniu niezaspokojonych potrzeb pacjentów z HAE.*

Wang 2020

W artykule opisano analizę farmakokinetyki populacyjnej (popPK) ikatybantu u dorosłych i dzieci z HAE i zdrowych dorosłych, co obejmuje ocenę wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na profil farmakokinetyczny ikatybantu w celu lepszego zrozumienia źródeł zmienności po podskórnym jego podaniu. Oceniono również zależność między ekspozycją a reakcją na czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR) u dzieci przeprowadzono symulacje w celu ustalenia schematu dawkowania opartego na przedziałach dla masy ciała, co jest korzystne ze względu na mniejsze obciążenie leczeniem w porównaniu z dawkowaniem opartym bezpośrednio na masie ciała.

Analiza popPK została przeprowadzona z wykorzystaniem danych zebranych z 6 badań klinicznych. Wszystkie badania zostały zatwierdzone przez odpowiednie komisje ds. etyki i zostały przeprowadzone zgodnie z ogólnymi zasadami określonymi w dobrej praktyce klinicznej, Deklaracji helsińskiej oraz obowiązującym lokalnie wymaganiami i przepisom prawnym.

Populacja obejmowała łącznie 172 osoby, w tym 31 dzieci i 141 osób dorosłych. Mediana (zakres) wieku i masy ciała wyniosła odpowiednio 25,0 lat (3,42-54,00) i 69,5 kg (12,3-102,0). W analizie uwzględniono łącznie 133 zdrowych dorosłych (77,3%), 8 dorosłych pacjentów z HAE (4,7%) i 31 pacjentów pediatrycznych z HAE (18,0%). Ikatybant podawano 10 dzieciom, bez napadu HAE (32,3%) oraz 21 dzieciom, które otrzymały ikatybant w celu leczenia napadu (67,7%).

Wnioski autorów

- *Podsumowując, ikatybant ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu podskórnym, a ustąpienie objawów nastąpiło w ciągu 4 godzin od podania u wszystkich dzieci i młodzieży z HAE.*
- *Wyniki tej analizy sugerują, że masa ciała ma istotny wpływ na PK ikatybantu.*
- *Chociaż nie oceniano tego bezpośrednio w badaniach klinicznych, oczekuje się, że proponowany schemat dawkowania oparty na 5 zakresach masy ciała zapewni porównywalną ekspozycję i skuteczność ikatybantu u dzieci i młodzieży z HAE.*

NCT04654351

Badanie ikatybantu (TAK-667) u japońskich dzieci i młodzieży z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Celem tego badania jest ocena bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki (PK) podskórnego (s.c.) podawania ikatybantu u japońskich dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Testowany lek w tym badaniu, będący preparatem ikatybantu nazwano TAK-667. Badanie to będzie dotyczyło bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki (PK).

W badaniu wezmą udział co najmniej 3 osoby. Uczestnicy przyjmą TAK-667 w podaniu podskórnym w okolicy brzucha. Dawka TAK-667 będzie zależna od masy ciała uczestnika (do 30 mg; 10 mg dla 12 kg do 25 kg, 15 mg dla 26 kg do 40 kg, 20 mg dla 41 kg do 50 kg, 25 mg dla 51 kg do 65 kg, 30 mg dla > 65 kg).

To wielośrodkowe badanie zostanie przeprowadzone w Japonii. Całkowity czas do wzięcia udziału w tym badaniu wynosi maksymalnie 25 dni (dzień przesiewowy pod kątem pierwszego ataku plus maksymalnie 8 dni po podaniu dawki na każde 3 ataki). Uczestnicy będą odbywać wiele wizyt w klinice i będą ściśle monitorowani w szpitalu / ośrodku badawczym przez co najmniej 8 godzin po podaniu i będą poddani badaniom fizykalnym i ocenie bezpieczeństwa, skuteczności i PK. Hospitalizację można przedłużyć do czasu, w opinii badacza, stabilizacji klinicznej uczestnika i całkowitego ustąpienia napadu HAE.

Pierwszorzędownym punktem końcowym będzie liczba uczestników, którzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego spowodowanego leczeniem (TEAE) [Ramy czasowe: maksymalnie do 25 dni (maksymalnie dzień przesiewowy dla pierwszego ataku plus 8 dni po podaniu dawki na każde 3 ataki maksymalnie)].

Przewidywana data rozpoczęcia badania: 18 stycznia 2021 r.

Szacowana data ukończenia pierwszego etapu: 21 lipca 2021 r.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

EMA

- Ostatnie uaktualnienie informacji miało miejsce 01.12.2020 r., nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Firazyr, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, lub które odnosiły by się bezpośrednio do populacji wnioskowanej.

FDA

- W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 17 grudnia 2020 r.) odnotowano łącznie 2 180 chorych, u których stwierdzono pojawienie się zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania leku Firazyr, w tym 1 360 (62,4%) przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 77 (3,5%) zgonów.
- Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: nieefektywność leku, reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe zastosowanie, obrzęk krtani, ból głowy, nudności, ból i inne.

URPL

- Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Firazyru (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich. Stosowanie Firazyru porównano ze stosowaniem leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) lub Ruconest (konestat alfa, aktualnie nier refundowany). Analiza minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego ostrego napadu HAE, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono wyłącznie koszty leków stosowanych w leczeniu napadu HAE. Dawkowanie na podstawie odpowiednich ChPL. Rozkład masy ciała pacjentów za Farkas 2017. W wariancie podstawowym uwzględniono *drug wastage* (oszacowania przeprowadzono dla pełnych fiolek/ampulek leku).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Firazyr	Berinert	Firazyr	Berinert
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia napadu HAE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia napadu HAE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Firazyru [redacted] z perspektywy NFZ od stosowania Berinertu o [redacted]. Podobnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) stosowanie Firazyru [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnego RSS dla leku Berinert.

Wnioskodawca zaprezentował też porównanie z lekiem Ruconest (ss. 34-36 AE), który był refundowany do końca sierpnia 2020 r.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto leku zrównujące koszt stosowania Firazyru i komparatorów. Dla porównania z lekiem Berinert [REDAKTOWANO]. W związku z brakiem bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości Firazyru nad Berinertem **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu leku Firazyru, przy których koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania leku Berinert.

Tabela 23. Urzędowe ceny zbytu zrównujące koszt stosowania Firazyru i Berinertu

[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Perspektywa NFZ	
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Perspektywa wspólna	
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, testując takie parametry jak masa ciała pacjentów czy liczba wstrzyknień podczas jednego napadu. Dodatkowo przetestowano wpływ założenia o *drug wastage* (w scenariuszu alternatywnym uwzględniono tylko koszt rzeczywiście podanego leku). Analiza wrażliwości prawidłowa. W żadnym z wariantów analizy nie doszło do zmiany wnioskowania – [REDAKTOWANO]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza z horyzoncie jednego ostrego napadu HAE.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Analiza z horyzoncie jednego ostrego napadu HAE.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Pominięcie kosztów podania można uznać za podejście konserwatywne, ponieważ Firazyr podawany jest podskórnie, a Berinert dożylnie. Porównanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL wskazuje ponadto, że stosowanie leku Berinert wiąże się z występującymi rzadko reakcjami alergicznymi lub anafilaktycznymi oraz bardzo rzadko wstrząsem. ChPL Berinert zaleca profilaktyczne stosowanie leków antyhistaminowych i kortykosteroidów u pacjentów z potwierdzoną skłonnością do alergii. Zatem pominięcie kosztów działań niepożądanych również można uznać za podejście konserwatywne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Z uwagi na przyjęto technikę analityczną, tj. analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego napadu, przeprowadzenie walidacji zewnętrznej uznano za niezasadne.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego, rozumianego jako Narodowy Fundusz Zdrowia)

Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia napadów HAE (wszystkie uwzględnione leki są dostępne za odpłatnością ryczałtową i objęte odrębnymi grupami limitowymi), odstąpiono od oszacowania wyników z perspektywy pacjentów jak również ze wspólnej płatnika publicznego i pacjentów

Horyzont czasowy

W analizie Wnioskodawcy przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2021 roku do końca grudnia 2023 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest przewidywane osiągnięcie zakładanych udziałów w rynku w trzecim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

Scenariusze

- Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu. Przyjęto założenie, że we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków.
- W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana ze środków publicznych. Przyjęto założenie, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Firazyr skutkować będzie stopniowym, częściowym przejęciem rynku leczenia objawowego napadów HAE przez ikatybant.

Zarówno w scenariuszu nowym jak i istniejącym przyjęto stopniowy wzrost rynku (zwiększenie liczby leczonych, ostrych napadów HEA).

Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanych udziałów rynkowych wnioskowanej technologii.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi z 2017 roku, w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było 53 dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat (Czarnobiliska 2018). Zakładając, że rocznie w Polsce diagnozowane są średnio 3 nowe przypadki zachorowań na HAE u dzieci (Stobiecki 2016, Czarnobiliska 2018, Takeda 2020), prognozowana liczebność populacji pediatrycznej wyniesie 65 dzieci w 2021 r.

Przyjmując w dalszych oszacowaniach oszacowanie najbardziej konserwatywne, tj. występowanie objawowego przebiegu choroby u 94% pacjentów (Stobiecki 2016), prognozowana liczebność populacji pediatrycznej z objawowym HAE wynosi 61 pacjentów (94% z 65) w 2021 roku. W badaniu klinicznym włączonym do analizy klinicznej (Farkas 2017), odsetek pacjentów wymagających leczenia objawowych ostrych ataków HAE wyniósł 54% (27 z 50) w łącznej populacji dzieci z HAE (objawowych i bezobjawowych) oraz 64% (27 z 42) wśród chorych. W związku z powyższymi danymi Wnioskodawca przyjął, że 64% pacjentów z objawowym HAE może kwalifikować się do zastosowania ocenianej interwencji.

W związku z charakterystyką choroby, stosowanie leków ma charakter doraźny i częstość występowania napadu może się różnić między pacjentami. W związku z tym, w dalszych oszacowaniach kosztów opierano się na prognozowanej liczbie refundowanych opakowań.

Tabela 25. Szacowana liczebność populacji docelowej

Wariant	Rok I	Rok II	Rok III
Liczba chorych w wieku 2-17 lat z objawowym HAE	61	64	67
Liczba chorych w wieku 2-17 lat, wymagająca leczenia objawowych ostrych napadów HAE	39	41	43
Liczba leczonych objawowo ostrych, zagrażających życiu napadów HAE u chorych w wieku 2-17 lat			

Obecnie ikatybant jest finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”.

Udział w rynku

Udziały w rynku zostały mierzone na podstawie liczby refundowanych opakowań.

Scenariusz Istniejący

W podgrupie wiekowej 13-17 lat

Obecnie stosowane są zarówno osoczopochodny (Berinert), jak i rekombinowany (Ruconest) koncentrat inhibitora C1-esterazy. Według danych NFZ, w 2017 i 2018 roku nie zanotowano refundacji leku Ruconest w populacji do 18 roku życia. Wnioskodawca założył w swoich prognozach obecny udział produktu leczniczego Ruconest mierzonego liczbą zrefundowanych DDD w populacji bez względu na

W podgrupie wiekowej 2-12 lat

Obecnie stosowane są produkty Berinert oraz Ruconest. Ze względu na krótką obecność produktu Ruconest w tej grupie wiekowej założono, że

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych ikatybant będzie przejmować udziały rynkowe dotychczas (tj. w scenariuszu istniejącym) przypadające lekom Berinert i Ruconest.

W wariantcie podstawowym przyjęto, osiągnięcie udziału produktu leczniczego Firazyr w populacji pediatrycznej docelowo poziomu obecnych udziałów ikatybantu w łącznej populacji bez względu na wiek. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ za 2019 r. oszacowano, że udział ikatybantu w łącznej liczbie DDD produktów Firazyr, Ruconest i Berinert zrefundowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE wyniósł 46%. Zgodnie z najnowszymi danymi DGL NFZ za okres od stycznia do maja 2020 r. (przeliczonymi z wielkości kwoty refundacji na liczbę opakowań i DDD), udział ten utrzymuje się na zbliżonym poziomie (45%) również w bieżącym roku (DGL 04/08/2020). W analizie podstawowej przyjęto, liniowy wzrost udziałów w rynku w trzecim roku. Założono przy tym, że ikatybant będzie zastępował technologie opcjonalne proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.

Tabela 26. Udziały substancji czynnych w rynku (w liczbie leczonych napadów) - scenariusz istniejący i nowy (wariant podstawowy)

Produkt leczniczy	Scenariusz Istniejący			Scenariusz nowy		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Firazyr	■	■	■	■	■	■
Berinert	■	■	■	■	■	■
Ruconest	■	■	■	■	■	■

Koszty

Dane wejściowe w modelu dotyczące kosztów oraz ich zużycia sparametryzowano w oparciu o dane z modelu ekonomicznego.

W analizie uwzględniono koszty leków, Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, uznając, że nie stanowią one istotnych kosztów różniących między porównywanymi technologiami.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Ze względu na nieregularne przyjmowanie dawek przez pacjentów (zmienna częstość napadów, doraźny charakter stosowania leku), liczebność populacji została przedstawiona jako liczba spodziewanych napadów HAE.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	39	41	43
Liczba leczonych napadów HAE	■	■	■
Liczba leczonych napadów HAE z wykorzystaniem Firazyru w scenariuszu nowym (min; max)	■ ■	■ ■	■ ■

Wnioskodawca w swoich obliczeniach uwzględnił produkt leczniczy Ruconest [REDACTED], który obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]			Perspektywa NFZ [REDACTED]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty Inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – koszty inkrementalne (wariant minimalny, podstawowy i maksymalny) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]			Perspektywa NFZ [REDACTED]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał horyzont czasowy zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, skorelowane z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył dalsze finansowanie produktu leczniczego Ruconest, który obecnie nie jest już finansowany. Należy się zatem spodziewać większych udziałów w rynku wnioskowanej technologii, co prowadzić będzie do pogłębienia oszczędności płatn ka publicznego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	deklarowana we wnioskach refundacyjnych wiekość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczególnie przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie oszacowania epidemiologicznego, które jest obciążone niepewnością

Potencjalnym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących rozkładu wieku i masy ciała polskich pacjentów pediatrycznych. Biorąc pod uwagę, że ryzyko wystąpienia ostrych napadów wzrasta wraz z wiekiem, wydaje się, że średni wiek (i w konsekwencji masa ciała) pacjenta leczonego z powodu ostrych ataków HAE może być nieco wyższy niż w badaniu HGT-FIR-086. Warto jednak podkreślić, że w takim przypadku [redacted], gdyż liczba zużytych opakowań produktu Firazyr jest stała bez względu na masę ciała chorego (1 opakowanie), natomiast wyższa masa ciała może wymagać podania dodatkowych fiolek inhibitorów C1-esterazy (Berinert, Ruconest). W związku z powyższym można uznać, że przyjęty w analizie rozkład masy ciała jest konserwatywny.

Ograniczenia wg analityków Agencji:

Główne ograniczenie analizy może wynikać z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, przedstawione przez Wnioskodawcę dane nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca kalkulacje w BIA oparł na prognozach liczby leczonych objawowo ostrych napadów, co powinno ograniczać niepewność.

Wnioskodawca w swoich obliczeniach uwzględnił produkt leczniczy Ruconest, który obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych. [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- tempa wzrostu rynku,
- liczby wstrzyknięć podczas leczenia jednego napadu,
- stosowania odmiennych kombinacji produktu leczniczego Berinert (fiolki 500 j.m. oraz 1500 j.m.)
- cen komparatorów,
- ceny zbytu netto produktu Firazyr
- udziału leczenia ostrych napadów w zużyciu Berinertu,
- udział Ruconestu w scenariuszu istniejącym

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych –

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Firazyr we wskazaniu leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. hereditary angioedema; HAE) u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.12.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Firazyr i icatibant. Poszukiwano rekomendacji dot. populacji pediatrycznej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u pacjentów. W rekomendacji negatywnej odradza się wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla leku Firazyr

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2018	Rekomendacja pozytywna. SMC wcześniej zaakceptowała octan katybantu do stosowania u dorosłych. (Leczenie ikatybantem przyniosło złagodzenie objawów u pacjentów z ostrym napadem brzucha, skóry i / lub krtani z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym).
AWMSG 2018	Rekomendacja pozytywna. Octan ikatybantu (Firazyr) jest zalecany jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, z niedoborem inhibitora C1-esterazy
NCPE 2013	Rekomendacja negatywna. Nie zaleca się pełnej oceny farmakoekonomicznej

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Firazyr jest finansowany w

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 6.11.2020r., znaki: PLR.4500.827.2020.2.KK (data wpływu do AOTMiT 6.11.2020r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Firazyr (ikatybant), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 amp.-strzyk., EAN 05909990740635.

Problem zdrowotny

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany jest z niedoborem (typ I) lub zmniejszoną aktywnością (typ II) inhibitora esterazy C1 (C1-INH).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał Berinert oraz Ruconest. W opinii analityków Agencji wybór poprawny. Lek Ruconest był refundowany do końca sierpnia 2020 r.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki skuteczności zostały oparte na badaniu z wielośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III Farkas 2017.

W trakcie badania 16 pacjentów (72,7%) z populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności klinicznej, doświadczyło napadu objawiającego się poprzez pojawienie się zmian skórnych, 5 pacjentów (22,7%) miało atak zlokalizowany w obrębie jamy brzusznej, 1 pacjent (4,5%) miał połączony atak skórny i brzuszny; u żadnego z ocenianych pacjentów nie odnotowano ataku obejmującego okolice krtani.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był czas do wystąpienia złagodzenia objawów (TOSR). Mediana TOSR w populacji ogólnej badania wyniosła 1,0 godziny (95% CI: 1,0; 1,1), bez istotnych różnic między predefiniowanymi subgroupami dzieci i młodzieży (mediana 1,0; 95% CI, 1,0; 2,0). Ponad 70% pacjentów doświadczyło złagodzenia objawów po 1,1 godziny, a ponad 90% po 2 godzinach po podaniu ikatybantu.

Dodatковым punktem końcowym oceny skuteczności był czas do wystąpienia minimalnych objawów (TTMS), definiowany jako najwcześniejszy czas po leczeniu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały, punkt końcowy będący odpowiednikiem remisji klinicznej. Ogólnie mediana TTMS wyniosła 1,1 godziny (95% CI, 1,0; 2,0). Wyniki dla populacji dzieci (1,9 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0) były zbliżone do tych w populacji młodzieży (1,0 godziny; 95% CI, 1,0; 2,0). Około 50% pacjentów osiągnęło minimum objawów po 1 godzinie, a 80% po 2 godzinach po leczeniu.

Wyniki dla występowania poszczególnych objawów były podobne u dzieci i młodzieży. W przypadku objawów, które były umiarkowane lub gorsze przed leczeniem, z wyjątkiem obrzęku skóry, średni czas do wystąpienia łagodnych lub nieobecności objawów u dzieci i młodzieży wynosił około 1 godziny. W przypadku obrzęku skóry średni czas ustąpienia objawów wynosił 2,0 godziny u dzieci i 1,0 godzinę u młodzieży. Czas do początkowego ustąpienia objawów był szybki.

Około 70% i 95% pacjentów po raz pierwszy zauważyło ogólną poprawę objawów odpowiednio po 1 godzinie i 2 godzinach po podaniu ikatybantu.

Dwudziestu pacjentów w wieku 4 lat lub starszych kwalifikowało się do analizy przez zrewidowaną skalę bólu twarzowego (FPS-R); jednakże TOSR analizowano dla 15 pacjentów (5 pacjentów, u których poziom przed leczeniem wynosił 0 lub był ich brak, wykluczono z analizy). Ogólna mediana TOSR wyniosła 1,0 godziny (95% CI, 0,8–1,0), z podobnymi wynikami dla dzieci i młodzieży (mediana, 0,9 godziny [95% CI, 0,8–1,0] i 1,0 godziny [95% CI, 0,6–1,0]) odpowiednio).

TTMS analizowano za pomocą wyniku FPS-R dla 16 pacjentów (3 pacjentów z wartościami przed leczeniem równymi 0 zostało wykluczonych z analizy, a 1 pacjent, który nie osiągnął minimalnych objawów FPS-R do 19 godzin po leczeniu, został oceniony).

Ogólna mediana TTMS wyniosła 3,4 godziny (95% CI, 1,8-5,3). Wyniki dla dzieci i młodzieży były podobne (mediana TTMS, 2,4 godziny [95% CI, 1,9-5,3] i 3,8 godziny [95% CI, 1,0-6,8], odpowiednio).

Dwóch pacjentów w populacji zakwalifikowanej do oceny skuteczności było w wieku poniżej 4 lat i tym samym kwalifikowało się do oceny bólu za pomocą skali przeznaczonej dla tej grupy wiekowej, oceniającej objawy twarzowe, nogi, aktywność, płacz i pocieszenie (FLACC). Jeden pacjent miał wartość przed leczeniem równą 0 i został wykluczony z analiz czasu do wystąpienia zdarzenia. Dla 1 kwalifikującego się pacjenta, TOSR i TTMS wynosiły 1,0 godzinę.

Żaden z pacjentów w populacji, w której uzyskano skuteczność, nie wymagał zastosowania leków doraźnych w ciągu 48 godzin od zastosowania ikatybantu.

U jednego nastolatka w populacji zakwalifikowanej do oceny bezpieczeństwa (ale nie skuteczności), w której ikatybant był podawany bez obecności napadu, wystąpił napad HAE 6 godzin po zastosowaniu ikatybantu i pacjent ten otrzymał C1-INH jako terapię ratunkową. Atak ten został zarejestrowany jako AE o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; nie można było określić rodzaju tego ataku.

Analiza bezpieczeństwa

Wszystkich 32 pacjentów otrzymało 1 wstrzyknięcie ikatybantu i włączono ich do analizy bezpieczeństwa. Łącznie odnotowano 32 zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (TEAE), które wystąpiły u 9 (28,1%) pacjentów, najczęściej u młodzieży.

Wszystkie TEAE były łagodne lub umiarkowane, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występowały najczęściej (u 3 pacjentów [9,4%]). Żadne TEAE nie były ciężkie i nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane po leczeniu. Żadne TEAE nie doprowadziły do przerwania badania lub zgonu. Dwie TEAE na 1 nastolatka uznano za „prawdopodobnie związane” z ikatybantem (suchość w ustach i zmęczenie, oba łagodne). U większości pacjentów (90,6%) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej rumień (84,4%) i obrzęk (68,8%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna lub umiarkowana, a większość (90% - 100%) ustępowała do 6 godzin po podaniu.

U dwóch pacjentów (6,3%) wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia; oba ustąpiły po 6 godzinach od podania dawki. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, objawach czynności życiowych, elektrokardiogramach ani hormonach rozrodczych. Większość pacjentów (obojsza płci) utrzymywała normalny poziom hormonów we wszystkich punktach czasowych, niezależnie od stanu pokwitania. Troje dzieci płci żeńskiej (60,0%) miało niskie poziomy progesteronu przed leczeniem, które pozostawały niezmiennione 6 godzin po leczeniu i 8 dnia po leczeniu; 2 z nich nadal miały niski poziom w 90 dniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Firazyru [redacted] z perspektywy NFZ od stosowania Berinertu o [redacted]. Podobnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) stosowanie Firazyru [redacted] od stosowania Berinertu o [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnego RSS dla leku Berinert.

Urzędowe ceny zbytu leku Firazyr, przy których koszt stosowania leku jest nie wyższy od kosztu stosowania leku Berinert wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Te same ceny [redacted] wynoszą odpowiednio [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

Wnioskodawca w swoich obliczeniach uwzględnił produkt leczniczy Ruconest, który obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych. [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów. W rekomendacji negatywnej odradza się wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Andresen 2019** Andresen I, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, Maurer M, Botha J, Zanichelli A. Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):AB43. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.129
- Baker 2017** Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4):1091-1097
- Busse 2017** Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, Bernstein JA, Craig T, Magerl M, Riedl M, Shapiro R, Frank M, Lumry W, Rosch J, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4):1142-1145
- Farkas 2002** Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(3):153-161
- Farkas 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3):909-911
- Farkas 2017** Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1671-1678.e2
- Kreuz 2012** Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52(1):100-107
- Reshef 2019** Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, Farkas H, Gutova V, Fritz S, Relan A, Giannetti B, Magerl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(5):562-568
- Schneider 2013** Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(1):54-60

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCIA 2020** Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper, 2020
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group, Icatibant acetate (Firazyr) 30 mg solution for injection in pre-filled syringe, 2018
- CADTH 2017** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Icatibant for Patients with Type III Hereditary Angioedema: An Updated Review of Clinical Effectiveness and Harms, 2017
- CHAEN 2019** Canadian Hereditary Angioedema Network, The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019
- ESID 2020** European Society for Immunodeficiencies, 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, 2020

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, on behalf of HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. <i>Allergy</i> 2017; 72: 300–313.
FNCA 2015	National Center for Angioedema, Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux), 2015
GASMS 2019	Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. <i>et al.</i> Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. <i>Allergo J Int</i> 28 , 16–29 (2019). https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5
HAEA 2016	Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. <i>Pediatrics</i> . 2016; 138(5):e20160575
HAIWG 2014	Hereditary Angioedema International Working Group, Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group, 2014
NHS 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. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2015 Jun;180(3):475-83. doi: 10.1111/cei.12584. Epub 2015 May 13. Erratum in: <i>Clin Exp Immunol</i> . 2015 Dec;182(3):346. PMID: 25605519; PMCID: PMC4449776.
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, ICATIBANT Injection 30 mg (as acetate) in 3 mL single use pre-filled syringe, Firazyr, 2017
PTA 2018	Porębski G, Gocki J, Juchacz A, et al. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up and special situations. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> . 2018;5(2):109-120.
SMC 2018	Scottish Medicine Consortium, icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr) SMC No 1332/18, 2018
Wahn 2020	Wahn V., Aberer W., et al., Hereditary angioedema in children and adolescents – A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries, 2020
WAO/EAACI2018	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update, 2017

Pozostałe publikacje

ChPL Berinert	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert
ChPL Firazyr	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr
Czarnobilska 2018	Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2018, 23 (4): 193-198.
NCT04654351	A Study of Icatibant (TAK-667) in Japanese Children and Adolescents With Acute Attacks of Hereditary Angioedema https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654351?term=NCT04654351&draw=2&rank=1
Obtułowicz 2016	Obtułowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. <i>Alergologia Immunologia</i> 2016; 13(3-4): 19-21.
Stobiecki 2016	Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtułowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. <i>Przegląd Lekarski</i> 2016;73; 12

- Tachdjian 2020** Tachdjian R, Johnson KE, Casso D, Oliveria SA, Devercelli G, Jain G. Real-world cohort study of adult and pediatric patients treated for hereditary angioedema in the United States. *Allergy Asthma Proc.* 2020 May 1;41(3):172-182. doi: 10.2500/aap.2020.41.200011. PMID: 32375961.
- Takeda 2020** Takeda, VV-MEDCOM-19513, maj 2020
https://www.haekonferencja.pl/download/ONEPAGER_HAE_Takeda.pdf
- Wang 2020** Wang Y, Jomphe C, Marier JF, Martin P. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses to Guide Dosing of Icatibant in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema. *J Clin Pharmacol.* 2020 Oct 22. doi: 10.1002/jcph.1768. Epub ahead of print. PMID: 33091166.