



**Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1**


### **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, wrzesień-październik 2020

Uzupełnienie: sierpień 2021

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Pharming Group N.V. Darwinweg 24 2333 CR Leiden Holandia		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU .....	7
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO .....	14
2.3. ROZPOZNAWANIE DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO .....	16
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE .....	20
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE DZIEDZICZNYM OBRZĘKIEM NACZYNIORUCHOWYM NA ŚWIECIE I W POLSCE .....	26
2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO .....	32
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines) .....	39
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW .....	56
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	58
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	64
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	70
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRYMI ATAKAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO .....	71
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	71
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	73
8. BIBLIOGRAFIA .....	79
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	84
10. ANEKS .....	85
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RUCONEST® PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ .....	85
10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BERINERT® .....	91
10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO FIRAZYR® .....	96
10.4. DODATKOWE TABELI I SCHEMATY .....	101
10.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	103

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
<b>ACEI</b>	ang. <i>Angiotensin converting enzyme inhibitors</i> Inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>amp.</b>	Ampułka
<b>amp.- strz.</b>	Ampułko-strzykawka
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASCIA</b>	ang. <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i> ; Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Alergologii Australii i Oceanii
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>B2</b>	Receptory bradykininowe typu II
<b>C1-INH</b>	ang. <i>C1 Inhibitor</i> ; Inhibitor składowej C1 kaskady dopełniacza
<b>C1-INH-HAE</b>	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem inhibitora esterazy C1
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>COMP</b>	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
<b>CRP</b>	ang. <i>C Reactive Protein</i> Białko C-reaktywne
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
<b>FXII-HAE</b>	Typ III dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego obserwowany wyłącznie u kobiet
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>FFP</b>	ang. <i>Fresh frozen plasma</i> Świeże mrożone osocze
<b>HAE</b>	ang. <i>Hereditary Angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
<b>HAE-BOIS-Europe</b>	ang. <i>HAE Burden of Illness Study</i> Badanie obciążenia dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w Europie
<b>HAS</b>	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HADS</b>	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> Szpitalna Skala Lęku i Depresji
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>j.</b>	Jednostki
<b>kg m.c.</b>	Kilogram masy ciała
<b>MASP</b>	ang. <i>Mannose-associated serine protease</i> <i>Proteaza serynowa związana z mannozą</i>
<b>MZ</b>	<i>Ministerstwo Zdrowia</i>
<b>NFZ</b>	<i>Narodowy Fundusz Zdrowia</i>
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
<b>NHS</b>	ang. <i>National Health Service</i> Brytyjski system służby zdrowia
<b>OB.</b>	<i>Odczyn Biernackiego</i>
<b>PAS</b>	ang. <i>Patient Access Scheme</i> Program Dostępu dla Pacjentów
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; <i>Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny</i>
<b>PTT</b>	ang. <i>Partial thromboplastin time</i> Częściowy czas tromboplastynowy
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>rhC1-INH</b>	ang. <i>Recombinant C1-inhibitor</i> ; Rekombinowany inhibitor esterazy składowej C1
<b>RTG</b>	Rentgenografia
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
<b>SDP</b>	ang. <i>Solvent detergent treated plasma</i> Osocze traktowane detergentem rozpuszczalnikowym
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>SOR</b>	Szpitalny Oddział Ratunkowy
<b>TK</b>	Tomografia Komputerowa
<b>U-HAE</b>	ang. <i>Hereditary angioedema of unknown origin</i> Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie
<b>USG</b>	ang. <i>Ultrasonography</i> Ultrasonografia

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
<b>WAPS</b>	ang. <i>Wales Patient Access Scheme</i> Walijski Program Dostępu dla Pacjentów
<b>WFI</b>	ang. <i>Water for injection</i> Rozpuszczalnik (wchodzący w skład zestawu do samodzielnego podania)
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [10]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy**

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ang. *self administration kit*) stosowanego w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w analizowanym wskazaniu w ramach listy A1.

### **Schemat PICO**

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

- (P) populację docelową stanowią pacjenci dorośli, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1,
- (I) ocenianą interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1,
- (C) komparatory (technologie opcjonalne) dla ocenianej technologii wnioskowanej stanowią: osoczopochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®) i antagonistę receptora bradykininy typu 2 (ikatybant, produkt leczniczy Firazyr®),
- (O) efekty zdrowotne (oceniane punkty końcowe) stanowią, w zakresie skuteczności klinicznej: czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, czas potrzebny do niemal całkowitego/ całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych, ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków; łatwość rekonstrukcji roztworu (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy), łatwość podania produktu leczniczego (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy), ocena ogólnej wygody/ łatwości samodzielnego zastosowania produktu leczniczego, samoocena poziomu niepokoju/ lęku/ poczucia bezpieczeństwa pacjenta towarzyszących podaniu leku (leczeniu ataku choroby) w porównaniu do otrzymania leku podawanego w warunkach ambulatoryjnych, konieczność podania leku ratunkowego, ryzyko wystąpienia nawrotu obrzęku, czas od wystąpienia objawów do podania leku, całkowity czas trwania obrzęku (od momentu wystąpienia objawów do całkowitego ustąpienia objawów po podaniu leku), jakość życia pacjentów; w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa: wystąpienie poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), zgon z powodu zdarzeń/działania niepożądanych.

### **Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego**

Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1, który spowodowany jest mutacją genu C1 inhibitora, zlokalizowanego na chromosomie 11. (11q12-q13). Mutacja ta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, choć u ok. 25% chorych wystąpić może spontanicznie [2], [3], [22]. Obrzęk naczyńioruchowy (ang. *angioedema*) jest zwykle definiowany, jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń i przenikaniem białek oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanacyniowej (płynu tkankowego) [3]. Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy jest schorzeniem o charakterze nawracającym, napady pojawiają się w różnych odstępach czasu u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



(m.in. infekcje, ucisk tkanek, miesiączkę, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, narażenie na wysoką lub niską temperaturę, traumatyczne przeżycia, stres oraz urazy tkanek), jak również pojawiać się samoistnie [2], [4], [23], [24].

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego bazuje na wywiadzie lekarskim (osobniczym i rodzinnym, przy czym należy zwrócić uwagę, iż u chorych z mutacją powodującą wrodzoną postać choroby występującą *de novo* wywiad rodzinny będzie ujemny), analizie obrazu klinicznego oraz wynikach badań laboratoryjnych. Ważnym kryterium pozwalającym na rozróżnienie różnych typów choroby jest także ocena ewentualnej poprawy stanu chorego po podaniu leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów (GKS) i adrenaliny (nie występuje ona u chorych z niedoborem C1-INH). Istotnym etapem diagnostyki obrzęku naczynioruchowego jest także rozpoznanie różnicowe [27], [28]. Obrzęk naczynioruchowy dotyczyć może różnych obszarów ciała, a objawy obejmować mogą także krótką fazę prodromalną w postaci rumienia, parestezji lub bólu głowy, poprzedzających nagłe wystąpienie obrzęku skóry i/ lub błon śluzowych [27]. Co ważne, dla HAE charakterystyczne są objawy w postaci obrzęków w co najmniej jednej z wiodących lokalizacji (skóra, brzuch, krtani), przy braku czynnika zewnątrzpochodnego (np. alergii jamy ustnej, reakcji w wyniku zażycia leków) [28]. Pierwsze objawy schorzenia pojawiają się zwykle w wieku 10-20 lat, a następnie epizody nawracają przez cały dalszy okres życia, przy czym możliwe są kilkutygodniowe okresy remisji. U około połowy chorych przynajmniej raz w życiu występuje podśluzówkowy obrzęk języka, gardła lub krtani, który u niektórych pacjentów pojawiać się może wielokrotnie. Należy zwrócić uwagę, iż objaw ten każdorazowo stanowić może przyczynę ostrej niewydolności oddechowej i zgonu [27].

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się chorobowością szacowaną na pozornie 1:50 000 – 100 000, przy czym typ I stanowi 80-85% przypadków [40], [49]. Według szacunków opublikowanych w roku 2015 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji liczba chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy w Polsce wynosi 771-3 852 [49]. Z kolei, według danych opublikowanych w roku 2016, w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ leczyło się 341 pacjentów z HAE, (z czego 291 to osoby dorosłe), w tym 310 ze schorzeniem typu I i 31 – typu II. Warto także zwrócić uwagę, iż we wspomnianych populacjach pacjenci objawowi stanowili 95,16% chorych z typem I i 93,55% z typem II HAE [50]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w roku 2020 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji obecnie w Polsce zarejestrowane jest >240 pacjentów chorych na HAE, choć prawdopodobnie liczba ta jest zaniżona. Odzwierciedlają to oceny ankietowanych przez AOTMiT ekspertów, według których wspomniana populacja liczy około 400 osób (biorąc pod uwagę osoby powyżej 12 roku życia). Z kolei według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2019 liczba pacjentów chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynosiła 274 osoby, podczas gdy rok wcześniej było to 295 osób po 12 roku życia [59]. **Warto również podkreślić, iż w przypadku 10-15% chorych omawiane schorzenie ma charakter ciężki, który cechuje się częstymi atakami w obrębie brzucha, krtani i gardła, którym towarzyszy wysokie ryzyko zgonu** [55]. Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w Polsce, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrazadkich (występujących w populacji z częstością nie większą niż 1:50 000 osób) [118].

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest także ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Należy zwrócić uwagę, iż to właśnie hospitalizacje związane z zaostrzeniami stanowią źródło przeważającej części kosztów bezpośrednich związanych z omawianym schorzeniem [58]. **Dodatkowo, obciążenie ekonomiczne (zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie) HAE uzależnione jest od miejsca, w którym odbywa się terapia umożliwiająca przerwanie ataku (w domu/ w szpitalu), przy czym jest ono istotnie niższe, jeżeli chorzy mają możliwość samodzielnego podania leku** [85], [87], [88].

W Polsce podstawową metodą leczenia napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest substytucja niedoborowego C1-INH lub blokowanie receptorów bradykininowych B2. Do pierwszej grupy zaliczane są preparaty osoczopochodnego C1-INH (Berinert®) lub rekombinowanego C1-INH (Ruconest®, refundowany w Polsce do dnia 1.09.2020 w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; w związku z zakończeniem jego refundacji obecnie brak jest w Polsce finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego rekombinowany C1-INH). Jako antagonistę receptorów bradykininowych B2 stosowany jest z kolei ikatybant (Firazyr®). **Istotną częścią leczenia epizodów HAE jest możliwie najwcześniejsze podanie leku, co pozwala zahamować/ spowolnić progres objawów oraz daje relatywnie lepsze efekty terapeutyczne, nie tylko w zakresie redukcji nasilenia objawów, ale również szybkości ich ustępowania. Możliwość taką daje podawanie leku samodzielnie przez pacjenta lub członka rodziny. Szczególnie szybkiej interwencji wymagają obrzęki występujące w obrębie dróg oddechowych (ryzyko**

**uduszenia), napady brzuszne (wyniszczający charakter i ból) oraz obrzęki rejonu dłoni i stóp (upośledzenie funkcjonalności)** [28].

W zakresie rekomendacji zawartych w polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), zalecane są następujące opcje terapeutyczne [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134], [135], [137]:

- **substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - preparaty osoczo pochodne C1-INH (Berinert®, Cinryze®) lub rekombinowane C1-INH (Ruconest®); podawane są dożylnie, w dawce przeliczanej na 1 kg masy ciała,**
- podanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (B2) - antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr®); podawane podskórnie w dawce jednorazowej 30 mg, w postaci gotowego roztworu (ampułkostrzykawka),
- podanie produktów leczniczych blokujących kalikreiny (nieдоступny obecnie w Polsce ekalanzyd),
- kwas traneksamowy w dawce 15 mg/ kg masy ciała - jego podanie rekomendowane jest w przypadku obrzęków obejmujących tkankę podskórną (w tym w obszarze twarzy i szyjki macicy), a także obrzęków brzusznych (jednak w ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, rekomendowana jest substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie),
- świeżego mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) lub osocza traktowanego detergentem rozpuszczalnikowym (ang. *solvent detergent treated plasma*, SDP); należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie pierwszej z wymienionych substancji rekomendowane jest między innymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przy czym zalecane jest w tym przypadku szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B; z kolei międzynarodowe zalecenia zespołu ekspertów jako opcję preferowaną wymieniają SDP, co związane jest właśnie z zagrożeniem infekcją wirusową w wyniku podania FFP; zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2020 roku są to metody leczenia historyczne, obecnie niezalecane, poza szczególnymi przypadkami kiedy brak jest możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych,
- w przypadku chorych przyjmujących profilaktyczną terapię androgenami anabolicznymi lub antyfibrynolitycznymi jest podwojenie dawki przyjmowanych preparatów w momencie wystąpienia pierwszych objawów ataku choroby lub objawów zwiastujących.

**Ważnym aspektem leczenia epizodów HAE, na który zwracają uwagę autorzy wytycznych praktyki klinicznej, jest również jego możliwe wczesne rozpoczęcie, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych. Dlatego też, rekomendowane jest przeszkolenie pacjentów podawaniu leku. Samodzielne podawanie preparatów przerywających jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych. Warto także zwrócić uwagę, iż możliwość samodzielnego podania leku w przypadku wystąpienia ataku choroby wiąże się ze znaczącą poprawą jakości życia pacjentów** [26], [68], [69], [70], [71], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134].

Pomimo dostępności pewnego zakresu opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej niezaspokojone potrzeby pacjentów z HAE w Polsce nadal obejmują:

- dostęp do produktów leczniczych umożliwiających nie tylko samodzielne podanie, ale także wykonanie tej czynności w sposób jak najszybszy i najbardziej wygodny, z punktu widzenia pacjenta,
- dostęp do produktów leczniczych wykorzystujących rozwiązania, minimalizujące ryzyko nieprawidłowej rekonstrukcji roztworu C1-INH,
- dostęp do produktu leczniczego zawierającego rekombinowany C1-INH, co szczególnie dotyczy pacjentów, u których produkt ten był wcześniej stosowany z powodzeniem w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem C1,
- dostęp do preparatów C1-INH pochodzenia innego niż ludzkie (np. produkty rekombinowane), które są w znacząco mniejszym stopniu zagrożone brakiem dostępności oraz w przypadku których brak jest możliwości przeniesienia czynników zakaźnych,
- dostępność możliwie dużej liczby opcji pozwalających na indywidualizację strategii terapeutycznej.

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Analizowaną interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie konestatu alfa w postaci dożylniej iniekcji do samodzielnego zastosowania (produkt leczniczy Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych). Konestat alfa jest rekombinowanym inhibitorem esterazy C1 (rhC1-INH) – jednej ze składowych układow dopęlniacza, który otrzymywany jest z mleka transgenicznych królików. Posiadają one gen kodujący ludzki C1-INH, dlatego też konestat alfa posiada identyczną sekwencję aminokwasów, jak C1-INH człowieka. Działanie konestatu alfa na docelowe proteazy (aktywna enzymatycznie składowa C1 dopęlniacza, kalikreina, czynnik XIIa i XIa) układu kontaktu i dopęlniacza porównywalne jest więc z obserwowanymi dla C1-INH ludzkiego [1], [61].

**Produkt leczniczy Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań charakteryzuje się także łatwością przygotowania i administracji leku, co w efekcie przyczynia się do możliwości szybszego zastosowania preparatu, a tym samym wczesnego zahamowania progresji ataku. Dodatkowo, możliwość samodzielnego podania leku i szybkiego zahamowania ataku może wpłynąć pozytywnie na komfort życia i poczucie bezpieczeństwa pacjentów. Dodatkowo, wspomniana forma podania leku pozwolić może na zmniejszenie kosztów interwencji medycznej poprzez redukcję czasu przez jaki personel medyczny jest zaangażowany w opiekę nad pacjentem. Ponadto możliwość samodzielnego podania leku pozwala również na redukcję czasu związanego np. z oczekiwaniem na pomoc w placówce medycznej, jak również jest kluczowa w sytuacji utrudnionego dostępu do placówek opieki medycznej (np. na terenach wiejskich lub podczas podwyższonego zagrożenia epidemiologicznego, jak w sytuacji obecnej pandemii Sars-Cov-2). Ruconest® charakteryzuje się także wysoką skutecznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu ostrych epizodów HAE [1].**

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu **za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 uznano: osoczopochodny (ludzki) inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®, 1 500/ 500 j., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®).**

Zidentyfikowano 1 opinię Rady Przejrzystości oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące konestatu alfa (interwencji wnioskowanej) w analizowanym wskazaniu. **Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest® w ramach programu lekowego (w postaci nieobejmującej zestawu do samodzielnego podania). Dodatkowo, Prezes Agencji podkreślił, iż Ruconest® stanowi bezpieczniejszą i bardziej korzystną ekonomicznie alternatywę dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony [62].** Jednocześnie jednak, Rada Przejrzystości przy Prezesie AOTMiT uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego. Pomimo to, RP **pozytywnie zaopiniowała finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych [63].**

Zidentyfikowano 1 opinię Rady Przejrzystości oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące ludzkiego inhibitora esterazy C1 (komparatora) w analizowanym wskazaniu. W obu przypadkach były to opinie pozytywne, a finansowanie produktu leczniczego Berinert® uznane zostało za zasadne [91], [92]. Odnaleziono także 1 opinię Rady Przejrzystości oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące ikatybantu (komparatora) w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr® [93]. Rada Przejrzystości w swojej opinii uznała jednak za zasadne finansowanie ze go środków publicznych [94].

W zakresie opinii światowych agencji HTA zidentyfikowano negatywną opinię SMC, w której wykorzystanie produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych nie zostało zaakceptowane w ramach NHS Scotland [65]. Odnaleziono jednak także późniejszą, **pozytywną opinię *Scottish Medicine Consortium***, w której za zasadne uznano dopuszczenie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa), zarówno w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jak również zestawu do samodzielnego podania (w ramach Programu Dostępu dla Pacjentów, ang. *Patient Access Scheme*, PAS) [64]. **Stosowanie produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych oraz młodzieży zostało także pozytywnie zaopiniowane przez *All Wales Medicines Strategy Group*** (użycie w ramach Walijskiego Programu Dostępu dla Pacjentów, ang. *Wales Patient Access Scheme*, WPAS) [66]. Także Rada Przejrzystości *Haute Autorité de Santé*, w roku 2011, wydała opinię **rekomendującą włączenie produktu leczniczego Ruconest® na listę preparatów przeznaczonych do stosowania w warunkach szpitalnych oraz innych formach publicznej opieki zdrowotnej w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego** [67]. Zastosowanie konestatu alfa w leczeniu ostrych ataków HAE u dorosłych zostało również **zaopiniowane pozytywnie w roku 2018, a rok później dodana do obecnie stosowanych interwencji została także forma produktu leczniczego Ruconest® w postaci do samodzielnego podania** [104], [105].

Aktualnie Ruconest KIT jest refundowany w następujących krajach europejskich: Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Norwegia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania.

Odnaleziono rekomendacje 3 światowych agencji HTA odnoszące się do zastosowania ludzkiego inhibitora esterazy C1. *All Wales Medicines Strategy Group* wydała pozytywną opinię dotyczącą zastosowania produktu leczniczego Berinert®, który zaakceptowany został do stosowania w ramach NHS Wales (w ramach programu dostępu dla pacjentów) we wskazaniu: leczenie ostrych epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II [97]. Za zasadne umieszczenie produktu leczniczego Berinert® (500 j.) na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz w ramach pozostałych usług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II) uznała także Rada Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* [99]. Dodatkowo, w późniejszej decyzji analogiczna, pozytywna opinia wydana została dla tego samego produktu leczniczego w dawce 1 500 j. [100]. Zidentyfikowano również opinie 4 światowych agencji HTA odnoszące się do zastosowania ikatybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu. Opinię pozytywną, rekomendującą umieszczenie ikatybantu na liście produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy wydała *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* przy czym w rekomendacji tej postawiono dodatkowe warunki obejmujące ograniczenie produktu do pojedynczej dawki do samodzielnego podawania, przepisywane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu HAE oraz obniżenie ceny produktu [95]. Ikatybant został także zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland oraz NHS Wales (w obu przypadkach w ramach PAS), we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, a także młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z niedoborem inhibitora C1-esterazy [96], [98], [128]. Zastosowanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®) zostało również ocenione pozytywnie przez Radę Przejrzystości *Haute Autorité de Santé*, która uznała za zasadne umieszczenie do na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz pozostałych usług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu: leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem esterazy C1 u osób dorosłych oraz młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z niedoborem inhibitora C1-esterazy [96], [98], [128]. Co szczególnie ważne, biorąc pod uwagę nagły charakter ataków HAE, uznano, iż uzasadnione byłoby udostępnienie preparatu Firazyr® w postaci, która mogłaby być podawana samodzielnie przez pacjentów [102]. Wspomniana rekomendacja wydana została w roku 2008, a następnie przedłużona w roku 2012 [103].

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ang. *self administration kit*) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem konestatu alfa w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania tej substancji ze środków publicznych.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym dane epidemiologiczne),
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania produktów leczniczych stosowanych w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA dotyczących stosowania konestatu alfa oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) w leczeniu pacjentów dorosłych z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1.

## **2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM**

Ruconest® (konestat alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1[1].

Populacja wnioskowana jest zgodna z podaną we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Ruconest®.

### **2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO**

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema* – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie (dziedziczną autosomalnie, dominująco), wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [2]. Obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) jest zwykle definiowany, jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń i przenikaniem białek oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego) [3]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem o charakterze nawracającym, napady pojawiają się w różnych odstępach czasu u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki [4].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) obrzęk naczynioruchowy oznaczony jest kodem D84.1 [5].

### **2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO**

Obrzękiem naczynioruchowym określa się obrzmienie (obrzęk) skóry oraz tkanek podskórnych wywołane nieprawidłową, nadmierną przepuszczalnością naczyń krwionośnych. Zjawisko to związane jest z działaniem na te struktury silnych substancji zwanych kininami (np. bradykininy) [21].

Rodzaje ataków obrzęku naczynioruchowego z podziałem ze względu na ich przyczyny przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 1].

**Tabela 1. Rodzaje obrzęku naczynioruchowego i główne przyczyny wystąpienia ataków [19].**

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

**Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy** występuje w konsekwencji niedoboru inhibitora C1 esterazy (C1-INH), który spowodowany jest mutacją genu C1 inhibitora, zlokalizowanego na chromosomie 11. (11q12-q13). Mutacja ta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, choć u ok. 25% chorych wystąpić może spontanicznie [3], [22]. W Aneksie niniejszego opracowania przedstawiono szczegółowo hipotetyczny model aktywacji odpowiedzi fizjologicznej w przypadku wyczerpania się inhibitora C1 esterazy w przebiegu ataku obrzęku naczynioruchowego [podrozdział 10.4].

Inhibitor C1 esterazy jest białkiem osoczym wytwarzanym w wątrobie i przez mono- i megakariocyty, odpowiadającym za zapobieganie spontanicznej aktywacji klasycznej drogi dopełniacza, co odbywa się poprzez hamowanie działania proteazy serynowej. Białko to wpływa także na aktywację kalikreiny i plazminy w układzie fibrynolitycznym, jak również czynnika XI w układzie krzepnięcia i zaktywowanego czynnika XIIa. Jego brak lub upośledzenie funkcji jest więc związane z nadprodukcją kininopodobnego fragmentu C2b komplementu oraz bradykininy. To z kolei, w skutek zwiększenia przepuszczalności podskórnych i podśluzówkowych naczyń kapilarnych i postkapilarnych prowadzi do powstawania obrzęków i wywołuje charakterystyczne objawy choroby (obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha i ostre obrzęki górnych dróg oddechowych, które mogą stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia) [3], [22].

### **Czynniki ryzyka**

Napad obrzęku naczynioruchowego pojawia się zwykle niespodziewanie, chociaż zauważono, że może być wywołany między innymi przez: infekcje, ucisk tkanek, menstruację, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, narażenie na wysoką lub niską temperaturę, traumatyczne przeżycia, stres oraz urazy tkanek (zwłaszcza podczas leczenia stomatologicznego – nawet 50% przypadków) [2], [23], [24]. Czynniki endogenne na skutek aktywacji układu dopełniacza mogą również powodować pojawienie się objawów

choroby. Dotyczy to przede wszystkim ognisk zapalnych w organizmie: próchnicy zębów, zapalenia migdałków i zatok, ropnych zmian skórnych. Niektóre patogeny także mogą indukować powstawanie obrzęku - wykazano, że ataki w obrębie przewodu pokarmowego częściej występowały u osób zakażonych bakterią *Helicobacter pylori* [25].

Wyróżnić można także czynniki ryzyka wystąpienia ataków w obrębie krtani, do których należą: zabiegi chirurgiczne w jamie ustnej, znieczulenie ogólne z intubacją, urazy głowy, wiek 11—45 lat, obrzęk twarzy, jak również przebyty obrzęk krtani w wywiadzie osobniczym [27].

Dodatkowo, u dzieci czynnikiem sprzyjającym atakom choroby może być wyrzynanie się zębów (mlecznych i stałych), Ponadto, u dziewczynek dochodzi najczęściej do nasilenia objawów w okresie dojrzewania, gdy znacząco zwiększa się stężenie estrogenów [68].

### 2.3. ROZPOZNAWANIE DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego bazuje na wywiadzie lekarskim (osobniczym i rodzinnym, przy czym należy zwrócić uwagę, iż w około 25% przypadków mutacja powodująca wrodzoną postać choroby pojawia się *de novo*, wywiad rodzinny będzie więc ujemny), analizie obrazu klinicznego oraz wynikach badań laboratoryjnych. Ważnym kryterium pozwalającym na rozróżnienie różnych typów choroby jest także ocena ewentualnej poprawy stanu chorego po podaniu u leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów (GKS) i adrenaliny (nie występuje ona u chorych z niedoborem C1-INH) [27], [28].

Schemat działania w rozpoznaniu poszczególnych typów obrzęku naczynioruchowego (po podejrzeniu niedoboru inhibitora C1) przedstawiono w tabeli [Tabela 2].

**Tabela 2. Schemat działania w rozpoznaniu poszczególnych typów obrzęku naczynioruchowego (po podejrzeniu niedoboru inhibitora C1) [27].**

Etap	Działanie/ Rozpoznanie		
1	Oznaczenie stężeń C4 i inhibitora C1		
2	Stężenia prawidłowe	Stężenie C4 obniżone Stężenie inhibitora C1 prawidłowe lub obniżone	Stężenia obniżone
3	Oznaczenie stężeń C4 i inhibitora C1 podczas kolejnego epizodu obrzęku naczynioruchowego	Oznaczenie aktywności inhibitora C1	
4	Prawidłowa aktywność inhibitora C1  Należy rozważyć: - przyczyny związane z przyjmowaniem leków, - <b>wrodzony obrzęk naczynioruchowy</b>	Zmniejszona aktywność inhibitora C1  Obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem inhibitora C1 powinien zostać potwierdzony ponownym oznaczeniem: - stężenia C4 i inhibitora C1 - aktywności inhibitora C1	
5		Wywiad rodzinny dodatni – <b>wrodzony obrzęk naczynioruchowy</b>	Wywiad rodzinny ujemny
6			Oznaczenie poziomu składowej dopełniacza C1q i określenie wieku wystąpienia pierwszego epizodu obrzęku naczynioruchowego.



Etap	Działanie/ Rozpoznanie			
7			Wczesny wiek pierwszego epizodu obrzęku naczynioruchowego o – wrodzony obrzęk naczynioruchowy	Późny wiek pierwszego epizodu obrzęku naczynioruchowego – nabyty obrzęk naczynioruchowy

Algorytm postępowania w rozpoznaniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w postaci schematu (ryciny) przedstawiono także w aneksie do niniejszego opracowania (podrozdział 10.4).

Istotnym etapem diagnostyki obrzęku naczynioruchowego jest także rozpoznanie różnicowe, w przypadku którego wykluczyć należy [27], [28]:

- ostrą anafilaksję i obrzęk krtani,
- u chorych bez pokrzywki, obrzęk spowodowany przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEI), blokera receptora angiotensynowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- u pacjentów >30 roku życia, obecność nowotworu złośliwego lub choroby tkanki łącznej,
- różę lub zapalenie tkanki podskórnej twarzy,
- obrzęk limfatyczny,
- ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry,
- półpasiec,
- zespół Melkerssona i Rosenthala - obrzęk twarzy, nawracające obwodowe porażenie nerwu twarzowego i wrodzone pofałdowanie języka,
- chorobę Crohna jamy ustnej i warg,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- zespół żyły głównej górnej,
- choroby przebiegające z objawami ostrego brzucha.

### Badania pomocnicze

Szczególnie, w przypadkach, kiedy napady obrzęku naczynioruchowego mają charakter nawracający zalecane są badania poziomu składowych dopełniacza (jeżeli uzyskany wynik jest nieprawidłowy zalecane jest powtórzenie badań celem potwierdzenia wyniku), do których należą [27], [28]:

- stężenie C4,
- stężenie i aktywność C1-INH
- stężenie C1q.

Typowe wyniki badań laboratoryjnych poziomu składowych dopełniacza, właściwe dla poszczególnych typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawione zostały w tabeli [Tabela 3].

**Tabela 3. Typowe wyniki badań biochemicznych w zależności od typu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [28].**

Postać HAE	Aktywność C1-INH	Stężenie C1-INH	Stężenie C4
<b>Typ I</b>	Obniżona	Obniżone	Obniżone
<b>Typ II</b>	Obniżona	Normalne lub obniżone	Obniżone
<b>Typ III</b>	Normalna	Normalne	Normalne

HAE – dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH-inhibitor esterazy C1;

Jeżeli obserwowany obrzęk naczynioruchowy ma charakter przewlekły lub nawracający, jednak bez uchwytnej przyczyny, należy rozważyć wykonanie następujących badań [27]:

- morfologia krwi z rozmazem,
- odczyn Biernackiego (OB.),
- poziom białka C-reaktywnego ( ang. *C Reactive Protein, CRP*),
- dimer D,
- badanie ogólne moczu,
- przeciwciała przeciwjądrowe,
- badania tarczycy (szczególnie, jeżeli diagnostyka dotyczy pacjentów z chorobami tarczycy lub innymi schorzeniami autoimmunologicznymi w wywiadzie rodzinnym lub osobniczym).

W przypadku występowania objawów zajęcia układu oddechowego zalecane jest wykonanie rentgenografii (RTG) płuc, jeżeli obserwuje się ból brzucha rekomendowane jest natomiast wykonanie badań obrazowych jamy brzusznej, w tym:

- rentgenografii (RTG),
- ultrasonografii (USG),
- tomografii komputerowej (TK).

Podsumowanie kryteriów diagnostycznych dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 4].

**Tabela 4. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II (opracowane na podstawie [29], [30]).**

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

Rodzaj kryteriów	Objawy
	oznaczeniach w okresie bezobjawowym i w wieku > 1. roku życia.
	Mutacja w genie inhibitora C1 esterazy zmieniająca syntezę białka i/lub aktywność.

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II możliwe jest w obecności przynajmniej jednego dużego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego [29].

Rozpoznanie typu III dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest trudne, zwłaszcza, jeśli wywiad rodzinny jest ujemny (pierwszy przypadek tej choroby w rodzinie), a choroba objawia się obrzękiem krtani lub ostrymi objawami brzuszными. Diagnoza typu III wymaga badań genetycznych lub specjalistycznych badań układu krzepnięcia w okresie remisji i objawów choroby. Rozpoznanie jest oparte o kryteria kliniczne i laboratoryjne [29], [30], [31].

### **Dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym**

Dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym powinny podlegać badaniom diagnostycznym w kierunku HAE już przed ukończeniem 1. roku życia, szczególnie jeżeli już na tak wczesnym etapie manifestują się wczesne, niespecyficzne objawy brzuszne i/ lub skórne. Preferowane w takiej sytuacji jest oznaczenie aktywności C1-INH i stężenia C1-INH, przy czym badanie powinno zostać powtórzone po ukończeniu 1. roku życia. Oba wspomniane parametry są tylko nieznacznie niższe od dolnej granicy normy u zdrowych noworodków w porównaniu z do dzieci z HAE, co uzasadnia dodatkowo możliwość wykonywania przyspieszonych badań z wykorzystaniem tych oznaczeń. Poziom C4 jest natomiast zdecydowanie niższy poniżej 1. roku życia [68].

Według niektórych danych literaturowych, dziecko do ukończenia 1. roku życia, z dodatnim wywiadem rodzinnym powinno być traktowane jako chore bez względu na wstępowanie lub brak objawów, do czasu otrzymania prawidłowego wyniku powtórnych badań diagnostycznych (, tj. badań wykonanych po 1. roku życia) [68].

Przeprowadzenie testów genetycznych nie jest konieczne do ustalenia ostatecznego rozpoznania choroby, jednak jeśli konkretna mutacja została wcześniej określona w rodzinie badanie w jej kierunku (z krwi pępowinowej lub obwodowej noworodka lub niemowlęcia) stanowi wiarygodną informację diagnostyczną już możliwą do uzyskania już 1. rokiem życia. Badania te są również przydatne w diagnostyce prenatalnej (biopsja kosmówki lub amniopunkcja), przy czym dodatni wynik potwierdza rozpoznanie [68].

## 2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

### 2.4.1. Obraz kliniczny

Podstawowo wyróżniane są trzy postaci dziedzicznego (wrodzonego) obrzęku naczynioruchowego [22], [27]:

- C1-INH-HAE typ I – związany z całkowitym, osoczym niedoborem C1-INH; występuje najczęściej i stanowi około 85% wszystkich przypadków HAE; obecne jest także obniżenie poziomu składowej C4 dopełniacza;
- C1-INH-HAE typ II – związany z obniżoną aktywnością C1-INH, przy jego prawidłowym stężeniu; typ ten występuje w ok. 15% przypadków; obecne jest także obniżenie poziomu składowej C4 dopełniacza;
- FXII-HAE (typ III) – dotyczy wyłącznie kobiet; zarówno stężenie, jak i aktywność osoczoowa C1-INH oraz poziom składowej C4 dopełniacza są prawidłowe; podejrzewa się, iż ta postać choroby jest wynikiem mutacji w obrębie genu kodującego czynnik XII układu krzepnięcia (czynnik Hagemana), zlokalizowanego na chromosomie 5 oraz zaburzeń gospodarki estrogenowej, choć jej dokładna patogenezą pozostaje nieznana.

Dodatkowo, wyróżniany jest także dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie (ang. *hereditary angioedema of unknown origin*, U-HAE), w przypadku którego nie zostały, jak do tego pory, zidentyfikowane konkretne mutacje typowe dla HAE [27].

**Tabela 5. Charakterystyka wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [2], [4], [27].**

Typy obrzęku naczynioruchowego	Częstość występowania schorzenia	Płeć	Poziom inhibitora C1 esterazy	Aktywność inhibitora C1 esterazy	Poziom C1q	Autoprzeciwciała przeciw C1-INH	Dziedziczenie
<b>Typ I</b>	85%	Kobiety i mężczyźni	5-30% normy	Brak lub zmniejszona	Norma	Nieobecne	Autosomalnie dominująco
<b>Typ II</b>	15%	Kobiety i mężczyźni	Norma	Brak lub zmniejszona	Norma	Nieobecne	Autosomalnie dominująco
<b>Typ III</b>	Pojedyncze przypadki	Kobiety	Norma	Norma	Norma	Nieobecne	Autosomalnie dominująco
<b>Typ IV*</b>	Pojedyncze przypadki	Mężczyźni	Norma	Norma	-	-	Nieznane

\* klasyfikowany również jako odmiana typu III; C1-INH - inhibitor esterazy C1

Obrzęk naczynioruchowy dotyczyć może różnych obszarów ciała, a objawy obejmować mogą także krótką fazę prodromalną w postaci rumienia, parestezji lub bólu głowy, poprzedzających nagłe wystąpienie obrzęku skóry i/ lub błon śluzowych [27]. Co ważne, w HAE charakterystyczne są objawy w postaci obrzęków w co najmniej jednej z wiodących lokalizacji (skóra, brzuch, krtań), przy braku zewnątrzpochodnego czynnika (np. alergii jamy ustnej, reakcji w wyniku zażycia leków) [28].

Do typowych zjawisk obserwowanych w przebiegu epizodu obrzęku naczynioruchowego należą [22], [27], [28]:

- obwodowy obrzęk skóry i tkanki podskórnej – stanowi najczęstszy i najbardziej typowy objaw niedoboru C1 inhibitora; obejmować może powieki, wargi, język, ręce, stopy, pośladki i mosznę; zwykle ma postać pojedynczego, dobrze ograniczonego ogniska (rzadziej występuje w postaci kilku mniejszych zmian) i utrzymuje się przez 8 godzin, nawet do 5 dni, ustępując następnie samoistnie; zwykle skóra w obrębie obrzęku jest blada (choć obecny może być także rumień w kształcie serpentyn), bez towarzyszącego świądu, występuje natomiast ból, pieczenie i dyskomfort; jeżeli obrzęk ma charakter nawracający i występuje w jednym miejscu, skóra może ulec rozciągnięciu z trwałą utratą elastyczności;
- obrzęk żołądkowo-jelitowy – występuje często (u 70-80% chorych), zwykle jednocześnie ze zmianami skórnymi; nasilenie obrzęku ma charakter narastający oraz związane jest z przemieszczaniem się płynu do jamy otrzewnowej, co stanowić może przyczynę bólu brzucha (czasem silnego), nudności, wymiotów lub biegunki, zaparc, odwodnienia i hipowolemii, a co za tym idzie przypominać ostry brzuch (podanie koncentratu C1-INH umożliwia odróżnienie „ostrego brzucha” od ataku obrzęku naczynioruchowego), zapalenie wyrostka robaczkowego lub, w przypadku niemowląt, napad kolki jelitowej;
- obrzęk krtani i/ lub gardła - objawia się jako uczucie ucisku, utrudnienie połykania, zmiana lub utrata głosu i narastająca duszność, które są wynikiem niedrożności dróg oddechowych stanowiącej potencjalne zagrożenie życia (ryzyko całkowitego zamknięcia dróg oddechowych i zgonu w mechanizmie anafilaksji).

W poniższej tabeli przedstawiona została stosowana w HAE klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego w obrębie głowy i szyi wg Ishoo [Tabela 6].

**Tabela 6. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego w obrębie głowy i szyi wg Ishoo [47], [48]**

Stopień	Umiejscowienie i objawy
<b>I</b>	pokrzywka, obrzęk twarzy, obrzęk warg
<b>II</b>	obrzęk podniebienia miękkiego
<b>III</b>	obrzęk języka
<b>IV</b>	obrzęk krtani

W postaci dziedzicznej obrzęku naczynioruchowego, związanej z niedoborem C1-INH zwykle występuje kilka do kilkunastu epizodów w miesiącu, a skąpoobjawowy przebieg choroby obserwowany jest zaledwie u kilku procent chorych. Częstość napadów oraz obszar ich występowania jest jednak zmienny w trakcie życia pacjenta. Ponadto, epizody występować mogą samoistnie, jak również w wyniku stresu, wysiłku fizycznego, zmęczenia, urazów mechanicznych, infekcji, stałego ucisku, zmian temperatury, zmian hormonalnych czy procedur medycznych [28].

W poniższej tabeli zestawiono dane odnoszące się do częstości występowania ataków choroby u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, które opracowane zostały na podstawie danych z badania przeprowadzonego wśród pacjentów pochodzących z USA [Tabela 7], [86].

**Tabela 7. Zestawienie częstości występowania ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [86].**

Częstość występowania ataków	Odsetek pacjentów z HAE
≥ 1 w tygodniu	28%
≥ 1 w miesiącu, ale rzadziej niż 1 raz w tygodniu	36%
Raz na 2-3 miesiące	18%
Rzadziej niż raz na 6 miesięcy	18%

Dodatkowo, w przypadku populacji pediatrycznej, często obserwowany jest rumień brzeżny, czasami występujący jako jedyna forma manifestacji choroby we wczesnym dzieciństwie. Stanowi on objaw prodromalny, który mylony bywa z pokrzywką w przebiegu infekcji wirusowych lub bakteryjnych, co niejednokrotnie dodatkowo wydłuża czas rozpoznania choroby [68].

U dzieci częste są także objawy w obrębie jamy brzusznej, takie jak kolki, nudności i wymioty, potencjalnie prowadzące do odwodnienia, a w przypadku obrzęku śluzówki jelit również do wgłobienia [68].

Obrzęk górnych dróg oddechowych pojawia się relatywnie rzadziej, w porównaniu do osób w 2. i 3. dekadzie życia, jednak w każdym wieku może doprowadzić do śmierci z uduszenia. W populacji pediatrycznej wspomniana postać ataku HAE może ponadto przypominać ostre podgłośniowe zapalenie krtani, obrzęk o podłożu alergicznym lub napad astmy i być zlokalizowany, poza obszarem krtani, także w jamach nosa, gardle lub tchawicy [68].

#### 2.4.2. Przebieg naturalny

Napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego rozwija się zwykle stosunkowo wolno (12-36 godzin) i zanika samoistnie (do 5 dni), choć może także utrzymywać się przez dłuższy czas lub przemieszczać. U przeważającej części chorych epizod HAE poprzedzony jest czynnikami zwiastującymi, do których należą nagła zmiana nastroju, rozdrażnienie, lęk, krańcowe wyczerpanie, ból głowy oraz nudności [27].

Pierwsze objawy schorzenia pojawiają się zwykle w wieku 10-20 lat, a następnie epizody nawracają przez cały dalszy okres życia, przy czym możliwe są kilkutygodniowe okresy remisji. U około połowy chorych przynajmniej raz w życiu występuje podśluzówkowy obrzęk języka, gardła lub krtani, który u niektórych pacjentów pojawiać się może wielokrotnie. Należy zwrócić uwagę, iż objaw ten każdorazowo stanowić może przyczynę ostrej niewydolności oddechowej i zgonu [27].

Wystąpienie pierwszych objawów HAE typu III związane jest ze zmianami poziomu estrogenów, następuje więc w okresie dojrzewania, ciąży, bądź też w wyniku rozpoczęcia przyjmowania środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej. Nasilenie objawów w tej postaci dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zwykle maleje wraz z wiekiem pacjentki, a w 7.-8. dekadzie życia ustąpić może całkowicie [27].

Warto zwrócić także uwagę, iż, jak wskazują wyniki badania przeprowadzonego w USA, bez leczenia 86% pacjentów z HAE typu I i 85% pacjentów z HAE typu II raportuje, że co najmniej 75% ich ataków jest na tyle ciężkich, że negatywnie wpływa na ich jakość życia. W sumie pacjenci z HAE zgłaszali liczbę napadów od jednego do 120 w ciągu roku [86].

### 2.4.3. Powikłania

Najgroźniejszym dla życia powikłaniem HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza jeżeli stanowi on pierwszy epizod choroby. Związana z nim umieralność wynosi 15-33% [27], [34]. Inne zagrożenia związane są z: błędnym rozpoznaniem bólu brzucha i przeprowadzanymi niepotrzebnie interwencjami medycznymi lub powikłaniami leczenia (działaniami niepożądanymi po podawaniu androgenów i infekcjami po stosowaniu preparatów krwiopochodnych) [36], [37], [68].

### 2.4.4. Związana z chorobą utrata jakości życia

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest ze znaczącym obniżeniem jakości życia chorych. Wynika to, między innymi, z relatywnie częstych zaostrzeń (nawet kilkanaście w miesiącu), a co za tym idzie - dużej liczby hospitalizacji [28], [33], [34], [35]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle unieruchamiają pacjentów na 20-100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania [33], [34].

Ponadto, warto zwrócić uwagę na epizodyczny charakter i nieprzewidywalność choroby. Jej napady mogą być bowiem wywołane czynnikami takimi jak stres, wysiłek fizyczny, zmęczenie, urazy, infekcje, ucisk, zmiany temperatury, zmiany hormonalne czy procedury medyczne, jednocześnie jednak, możliwe jest ich spontaniczne wystąpienie [28]. Dlatego też HAE wiązać się może z uczuciem niepokoju stale towarzyszącym i w sposób istotny wpływającym na jakość życia chorych. Stały lęk przed wystąpieniem kolejnego epizodu stanowić może także dodatkowe źródło stresu, który, jak wspomniano, należy do czynników mogących indukować napady choroby. Opisany problem wyraża się także w obniżonej jakości życia mierzonej za pomocą Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). Przykładowo w badaniu hiszpańskim zaobserwowano, iż 38% i 14% pacjentów doświadczyło klinicznie znaczącego lęku i depresji. Co ważne, wyniki tego samego badania wskazują również, że HAE ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów każdego dnia, nawet jeśli nie dojdzie w danym momencie do wystąpienia ataku, ponieważ nadal odczuwają oni niepokój i ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu [84].

Powszechnie zgłaszana przez chorych na HAE oraz ich opiekunów jest także utrata możliwości edukacyjnych i zawodowych, wpływająca w konsekwencji nie tylko na ich sytuację ekonomiczną, ale także poziom samooceny, satysfakcji, czy poczucia własnej wartości, a co za tym idzie – zdrowie psychiczne. W badaniu przeprowadzonym w 2007 roku [33]:

- 57% pacjentów z HAE zgłosiło trudności z uzyskaniem awansu zawodowego,
- 69% uważało, że nie może rozważać podjęcia pewnych rodzajów pracy z powodu swojej choroby,
- 100% twierdziło, że choroba znacząco utrudniała im postępy w nauce,
- 55% musiało ograniczyć swoje wybory edukacyjne ze względu na chorobę,

- 48% nie osiągnęło pożądanego przez siebie poziomu wykształcenia.

W kontekście wpływu choroby na samopoczucie psychiczne pacjentów niezwykle istotny jest również fakt, iż związane z chorobą obrzęki, szczególnie w obrębie twarzy, mogą wiązać się z poważnym oszpecceniem. Dodatkowo, jeżeli obrzęki wielokrotnie pojawiają się w tym samym obszarze, dojść może do stałej utraty elastyczności skóry, która także może mieć istotny wpływ na jej wygląd, a co za tym idzie samoocenę pacjentów [27]. Ponadto, istotnym czynnikiem wpływającym na stan psychiczny chorych jest także opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy, powszechne w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, ze względu na niską specyficzność objawów klinicznych i epizodyczny charakter choroby. Jak wykazują badania przeprowadzone w Danii, rozpoznanie choroby następuje, przeciętnie, z 13-16-letnim opóźnieniem, podczas gdy średnia międzynarodowa szacowana jest na 8,3 roku [38], [39]. Co więcej, opóźnienie to często prowadzi do błędnej diagnozy, a nawet wykonania zbędnych zabiegów chirurgicznych. Szczególnie dotyczy to chorych z objawami brzuszными, którzy przejść mogą zbyteczną operację wycięcia wyrostka robaczkowego lub laparotomię eksploracyjną [27], [38].

Obserwacje te potwierdza także fakt, iż pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym są bardziej, w porównaniu do populacji ogólnej, narażeni na wystąpienie depresji - 42,5% chorych wykazuje co najmniej jej łagodne objawy [33].

Dodatkowo, nawracające obrzęki dłoni i stóp mogą być bardzo wyniszczające, a objawy dotyczące obszaru brzucha - związane z silnym bólem. W tym kontekście warto zwrócić uwagę, iż nie tylko same dolegliwości bólowe mogą mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjentów - częste przyjmowanie leków przeciwbólowych ostatecznie może bowiem prowadzić do uzależnienia [33].

#### 2.4.5. Monitorowanie postępu choroby

Monitorowanie postępu choroby, jak również efektów terapeutycznych w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oparte jest na systematycznej kontroli stężenia składnika dopełniacza C4 i/ lub poziomu aktywności C1-INH [27].

Dodatkowo, co zgodne jest także z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, istotnym elementem monitorowania choroby jest również śledzenie czynników indukujących jej epizody, częstości ich występowania oraz zużycia leków przerywających ataki choroby. Rekomendowane jest prowadzenie papierowego lub elektronicznego rejestru każdego ataku (opis przebiegu napadu i działań, które go poprzedzały), niezależnie od tego, czy jest on łagodny, czy ciężki [40], [68].



W Polsce, każdy chory z diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru inhibitora esterazy C1, w cel odpowiedniego leczenia oraz monitorowania choroby, powinien zostać zarejestrowany w specjalistycznym ośrodku regionalnym, gdzie [68]:

- znajdzie się pod opieką lekarza prowadzącego,
- otrzyma zindywidualizowany plan leczenia oraz dzienniczek terapii,
- uzyska informacje dotyczące ośrodków leczenia HAE,
- otrzyma zlecenie na podanie leku dożylnego,
- zostanie zgłoszony do ośrodka głównego w Krakowie i zostanie mu przyznana legitymacja chorego,
- zostanie przeszkolony w zakresie prawidłowego stosowania leków, szczególnie przyjmowanych w celu przerwania ataków choroby,

w przypadku konieczności włączenia profilaktyki długoterminowej zostanie poinformowany o pozarejestrowanym zastosowaniu produktów leczniczych.

#### 2.4.6. Rokowanie

Rokowanie w epizodzie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uzależnione jest od obecności i nasilenia zajęcia dróg oddechowych. Jest to bowiem obszar, którego obrzęk, szczególnie w przypadku, kiedy odpowiedni lek nie zostanie podany wystarczająco szybko, stanowić może bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta (umieralność 15-33%) [27].

Inne zagrożenia związane są z: błędnym rozpoznaniem bólu brzucha i przeprowadzanymi niepotrzebnie interwencjami medycznymi lub powikłaniami leczenia (działaniami niepożądanymi po podawaniu androgenów i infekcjami po stosowaniu preparatów krwio pochodnych) [26], [36], [37].

Poza opisanymi powyżej przypadkami, jeżeli chorym postawiona zostanie odpowiednia diagnoza i mają oni dostęp do odpowiedniego leczenia, ogólne rokowanie w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym jest dobre [51].

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE DZIEDZICZNYM OBRZĘKIEM NACZYNIORUCHOWYM NA ŚWIECIE I W POLSCE

### 2.5.1. Epidemiologia dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego w Polsce i na świecie

Dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy charakteryzuje się chorobowością szacowaną na poziomie 1:50 000 – 100 000, przy czym typ I stanowi 80-85% przypadków. Według danych austriackich z kolei, wskaźnik ten wynosi 1:64 396, podczas gdy dane szwedzkie i włoskie podają wskaźniki chorobowości na poziomie, odpowiednio, 1: 64 028 i 1: 66 284 [41], [42], [43], [49]. Omawiane schorzenie zdaje się natomiast charakteryzować relatywnie niższą chorobowością w Grecji, Słowenii oraz prowincji Western Cape w Republice Południowej Afryki gdzie wartości tego wskaźnika sięgały, odpowiednio, 1: 93 235, 1:105 000 i 1:140 000 [44], [45], [46]. Dane zbiorcze z krajów tzw. 7MM (Stany Zjednoczone, Niemcy, Francja, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania oraz Japonia) za rok 2017 wskazują z kolei, iż sumarycznie dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy występował u 14 435 osób. Najwięcej przypadków, biorąc pod uwagę populacje wszystkich analizowanych krajów, odnotowano w USA (6 566 osób), natomiast wśród krajów europejskich – we Francji (1 346 osób) [52], [53]. Liczba chorych na dziedziczny obrzęk naczyń naczynioruchowy w skali Europy szacowana jest natomiast na ok. 2000 osób [59].

Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego zaprezentowano w poniższej tabeli [Tabela 8].

**Tabela 8. Epidemiologia analizowanych schorzeń - wskaźniki chorobowości.**

Kraj/Region	Chorobowość
Świat	1:50 000 [40]
Austria	1:64 396 [40],
Szwecja	1: 64 028 [42],
Włochy	1: 66 284 [43]
Grecja	1: 93 235 [44]
Słowenia	1:105 000 [45]
<b>prowincja Western Cape (Republika Południowej Afryki)</b>	1:140 000 [46]
<b>Polska</b>	771-3852 (w całości populacji) [49]

Według szacunków opublikowanych w roku 2015 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w populacji liczba chorych na wrodzony obrzęk naczyń naczynioruchowy w Polsce wynosi 771-3 852 [49]. Z kolei, według danych opublikowanych w roku 2016, w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ leczyło się 341 pacjentów z HAE (z czego 291 to osoby dorosłe), w tym 310 ze schorzeniem typu I i 31 – typu II. Warto także zwrócić uwagę, iż we wspomnianych populacjach pacjenci objawowi stanowili 95,16% chorych z typem I i 93,55% z typem II HAE [50]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w roku 2020 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji obecnie w Polsce zarejestrowane jest >240 pacjentów na HAE, choć prawdopodobnie liczba ta jest zaniżona. Odzwierciedlają to oceny ankietowanych przez AOTMiT

ekspertów, według których wspomniana populacja liczy około 400 osób (biorąc pod uwagę osoby powyżej 12 roku życia). Z kolei według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2019 liczba pacjentów chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynosiła 274 osoby, podczas gdy rok wcześniej było to 295 osób po 12 roku życia [59].

Warto również podkreślić, iż w przypadku 10-15% chorych omawiane schorzenie ma charakter ciężki, który cechuje się częstymi atakami w obrębie brzucha, krtani i gardła, którym towarzyszy wysokie ryzyko zgonu [55].

W kontekście problemu epidemiologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego należy także zwrócić uwagę, iż choroba ta charakteryzuje się zwykle znacznym opóźnieniem prawidłowego rozpoznania. Dlatego też, dokładne dane odnoszące się do chorobowości, a także wartości wskaźnika zapadalności osób nie są znane. Przykładowo, w populacji austriackiej, zgodnie z danymi zebranymi w roku 2017 oszacowano, iż pomimo, że mediana wieku w chwili wystąpienia objawów wynosiła 6,5 roku, mediana wieku prawidłowego rozpoznania była równa 21,0 roku. Oznacza to, iż mediana opóźnienia diagnozy sięgała 15,0 (dane dotyczące chorych bez HAE w wywiadzie rodzinnym) [41].

#### 2.5.2. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jako choroba ultrazadka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w Polsce, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultrazadkich**.

**Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób** [119], [120]. Brak jest natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultrazadkowej. Została ona jednak opracowana przez *National Institute for Health and Care Excellence*, według którego pojęcie to odnosi się do schorzeń występujących z częstością niższą niż 1:50 000 osób [80]. W Polsce obowiązuje z kolei definicja choroby ultrazadkowej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), przy czym pojęcie schorzenia ultrazadkowego określone jest analogicznie jak w przypadku kryterium NICE w oparciu o chorobowość wynoszącą **<1: 50 000 osób** [118].

Przedstawione powyżej dane odnoszące się do epidemiologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [podrozdział 2.5.1] pozwalają zatem wnioskować, iż analizowane schorzenie spełnia kryterium choroby ultrazadkowej.

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 5 000 - 8 000 chorób rzadkich, a każdego roku opisywane jest kolejne 250 tego typu schorzeń [80], [81]. Mnogość chorób rzadkich, jak również ciągłe odkrywanie nowych, nieopisanych dotąd nieprawidłowości powoduje, iż dotyczą one 6-8% populacji. Jest to zatem 27-36 milionów Europejczyków, a w skali Polski – 2,3 do 3 milionów osób. Szacuje się ponadto, iż 10-25% chorób przewlekłych wieku dorosłego to schorzenia rzadkie [81].

**Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych** [117], [119], [120].

Obecnie w Polsce funkcjonuje Zespół do spraw opracowania szczegółowych rozwiązań istotnych w obszarze chorób rzadkich, który w najnowszym składzie powołany został w dniu 2 marca 2020 (ze zmianą z dnia 29 maja 2020). W skład Zespołu wchodzi: Krajowy Koordynator projektu ORPHANET, przedstawiciel Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przedstawiciel Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przedstawiciel Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, przedstawiciel Federacji Pacjentów Polskich, przedstawiciel Krajowego Forum na Rzecz Terapii Chorób Rzadkich Orphan, przedstawiciel Polskiego Towarzystwa Ekonomiki Zdrowia, przedstawiciel Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz przedstawiciel Narodowego Funduszu Zdrowia, jak również przedstawiciele uniwersytetów medycznych w Poznaniu, Bydgoszczy i Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Prace Zespołu służą opracowaniu rozwiązań istotnych w obszarach na rzecz pacjentów z chorobami rzadkimi, zmierzających do: poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze standardami przyjętymi w Unii Europejskiej, zapewnienia dostępu do wysokiej jakości innowacyjnych świadczeń opieki zdrowotnej oraz rozwoju i szerzenia wiedzy o chorobach rzadkich [121], [122]. Ponadto, w roku 2015 10 zarekomendowanych przez Ministerstwo Zdrowia klinicystów wzięło udział w II *European Reference Networks Conference „From planning to implementation”* w Lizbonie. Jednym z głównych zagadnień poruszanych podczas tego spotkania był problem tworzenia i identyfikacji centrów referencyjnych dla osób z chorobami ultraradkimi na obszarze UE [81].

**Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych”** (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [120].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products; COMP*) opiera się na następujących kryteriach [119]:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia.

**Oceniany produkt leczniczy Ruconest®** (w postaci bez zestawu do samodzielnego podania) w dniu 11 maja 2001 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy. Jednak, we wrześniu 2010 roku **na prośbę sponsora został on wycofany z rejestru leków sierocych** ze względu na niespełnianie kryteriów desygnacji na lek sierocy (nie podano jakich) [60], [123]. Jednocześnie jednak w lipcu 2014 roku Ruconest® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze statusem leku sierocego na terenie USA we wskazaniu: leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży .

### 2.5.3. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

**Tabela 9. Koszty bezpośrednie związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (dane na rok 2015) [56].**

Koszty bezpośrednie	
Całkowita liczba hospitalizacji	7 118
Liczba hospitalizacji w związku z rozpoznaniem ICD-10: D84.1	73
Procentowy udział hospitalizacji w związku z rozpoznaniem ICD-10: D84.1 w całkowitej liczbie hospitalizacji [%]	1,03
Średni koszt jednej hospitalizacji (niezależnie od rozpoznania) [PLN]	3 500,21
Szacowany całkowity koszt hospitalizacji (niezależnie od rozpoznania) [PLN]	24 914 494,78*
Szacowany całkowity koszt hospitalizacji związku z rozpoznaniem ICD-10: D84.1 [PLN]	255 515,33*

\*oszacowane przez autorów analizy na podstawie danych udostępnionych przez NFZ

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest także ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Zestawienie bezpośrednich kosztów związanych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przedstawiono w powyższej tabeli [Tabela 9]. Należy zwrócić uwagę, iż to właśnie hospitalizacje związane z zaostrzeniami stanowią źródło przeważającej części kosztów bezpośrednich związanych z omawianym schorzeniem. Przykładowo, w badaniu amerykańskim oszacowano, iż koszty szpitalne stanowią 67% bezpośrednich kosztów leczenia [58].

**Tabela 10. Częstość i typ interwencji z udziałem lekarza i/ lub innego pracownika ochrony zdrowia związanych z ostatnim atakiem HAE (opracowano na podstawie referencji [83]).**

Typ wizyty	Odsetek pacjentów
Wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym	54%
Wizyta w przychodni (lekarz rodzinny)	16%
Wizyta na oddziale szpitalnym (pozostanie na noc)	14%
Wizyta u lekarza specjalisty	8%
Lekarska wizyta domowa	8%
Wizyta w klinice opieki w przypadkach nagłych	5%
Domowa wizyta pielęgniarki	5%

Ważnym aspektem związanym z obciążeniem ekonomicznym i społecznym dziedzicznym obrzękiem naczyńoruchowym jest zatem częstość hospitalizacji, a w szczególności wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR). Według danych amerykańskich 1,87 na każde 100 000 wizyt na SOR związane jest z HAE, choć należy również zwrócić uwagę, iż dane te mogą być zaniżone i nie oddawać rzeczywistego obciążenia tym schorzeniem. Według danych włoskich natomiast zgłoszenia związane z HAE stanowią 0,37% wszystkich wizyt na SOR, podczas gdy w Kanadzie obrzęk naczyńoruchowy był przyczyną 1/1000 zgłoszeń na oddział ratunkowy. Należy także zwrócić uwagę, iż zgodnie z danymi brytyjskimi 30% chorych na obrzęk naczyńoruchowy (nabyty lub wrodzony) doświadczyło w przeszłości potrzeby wizyty na SOR [47].

Dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy stanowi również przyczynę znaczącego obciążenia społecznego i źródło kosztów pośrednich. Objawy związane z napadem choroby wiążą się bowiem z istotnym upośledzeniem funkcjonowania pacjentów, a co za tym idzie są także przyczyną trudności w zakresie aktywności zawodowej i edukacyjnej. Ostatecznie, upośledzenie sprawności związane z symptomami omawianego schorzenia doprowadzić może z do przedwczesnego zakończenia pracy zarobkowej [33], [83], [84].

Brak jest danych odnoszących się do świadczeń (kosztów pośrednich) związanych bezpośrednio z dziedzicznym obrzękiem naczyńoruchowym. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) schorzenie to (o kodzie ICD-10 D84.1) grupowane jest wraz z defektami dotyczącymi antygeny-1-limfocyty (ang. *lymphocyte function-associated antigen 1*, LFA-1; ICD-10: D84.0) w kategorii „Innych niedoborów odporności”, która obejmuje świadczenia związane z rozpoznaniem D48 [5] [57].

Szczegółowe dane odnoszące się do kosztów pośrednich poniesionych w roku 2019, opracowane na podstawie danych ZUS, związane z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 D84 przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 11].

**Tabela 11. Koszty pośrednie związane z rozpoznaniem D84, zgodnie z danymi ZUS [57].**

Forma świadczenia		Liczba wydanych świadczeń
Dni absencji chorobowej		2 483
Zaświadczenia lekarskie		378
Orzeczenia uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego	Pierwszorazowe	0
	Ponowne	7*
Orzeczenia o przyznaniu renty specjalnej	Kobiety	2
	Mężczyźni	3
	Razem	5

\*we wszystkich przypadkach wydano je kobietom

Istotny wpływ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego na zdolność pacjentów do podejmowania pracy zawodowej podkreślona została także w badaniu *HAE Burden of Illness Study* w Europie (HAE-BOIS-Europe), gdzie u 56% respondentów ataki choroby wiązały się z nieobecnościami w pracy/ szkole [83]. Wysoki odsetek pacjentów zgłaszał, że HAE utrudniało im edukację, rozwój zawodowy i/ lub awans, uniemożliwiało ubieganie się o określone stanowiska, powodowało ich trwałą rezygnację z pracy zawodowej lub konieczność zmiany stanowiska. Ostre ataki HAE wpływały również znacząco na produktywność opiekunów osób chorych, przy czym wpływ ten był znacznie bardziej wyraźny w przypadku opiekunów pacjentów, w przypadku których ataki choroby wiązały się z silnym bólem, w porównaniu z osobami, u których nie był on obecny, lub charakteryzował się nasileniem łagodnym do umiarkowanego [83], [84].

Warto również zaznaczyć, iż udział kosztów bezpośrednich i pośrednich w całkowitym obciążeniu ekonomicznym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym uzależniony jest od ciężkości ataków choroby. Koszty pośrednie stanowią bowiem 75% kosztów dla pacjentów z łagodnymi atakami, podczas gdy koszty oddziałów ratunkowych i szpitali stanowią 68% kosztów dla pacjentów z napadami ciężkimi [58].

**Należy również zwrócić uwagę, iż obciążenie ekonomiczne (zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie) HAE uzależnione jest od miejsca, w którym odbywa się terapia umożliwiająca przerwanie ataku (w domu/ w szpitalu). Na przykład roczny koszt leczenia na pacjenta we włoskim badaniu przeprowadzonym w latach 2010-2013 spadł po wprowadzeniu terapii domowej z 30 011 EUR do 26 621 EUR (tj. 11,3% oszczędności) z perspektywy społecznej oraz z 29 309 EUR do EUR. 26 522 (tj. 9,5% oszczędności) z perspektywy włoskiego krajowego systemu opieki zdrowotnej [85].** Istotny wpływ na poziom obciążenia ekonomicznego (w zakresie kosztów bezpośrednich) ma także, jak wspomniano, częstość wizyt szpitalnych. Należy zwrócić uwagę, iż możliwość samodzielnego podania leku lub też podania go w warunkach domowych przez osobę bliską, istotnie obniża liczbę dni spędzonych przez chorego w szpitalu, a co za tym idzie także związanych z nimi kosztów (0,11 dnia/ rok w porównaniu z 3,8 dnia/ roku podczas terapii administrowanej zewnętrznie) [87]. Podobnie, w badaniu chorych pochodzących z Danii zaobserwowano, iż leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku

naczynioruchowego w domu zmniejszyło średnią liczbę ratunkowych wizyt szpitalnych o 84% (z 3,8 wizyt/ rok przed przeszkoleniem, do 0,6 wizyt/ rok po przeszkoleniu do samodzielnego użycia przyjmowanego leku) [88].

**Podsumowując, całkowite koszty pośrednie oraz bezpośrednie związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wzrastają wraz z liczbą ataków choroby i związaną z nimi koniecznością wizyt szpitalnych oraz zgłoszeń na oddziały SOR. Dodatkowo, kluczowe dla redukcji obciążenia ekonomicznego omawianym schorzeniem (zarówno w zakresie kosztów pośrednich, jak i bezpośrednich) jest wprowadzenie możliwości leczenia domowego (samodzielnego). Dlatego też, dostępność skutecznych terapii, w formach pozwalających na samodzielne podanie i szybkie złagodzenie epizodu HAE jest kluczowe, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także obniżenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.**

## 2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

### 2.6.1. Leczenie napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

W Polsce podstawową metodą leczenia napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest substytucja niedoborowego C1-INH lub blokowanie receptorów bradykininowych B2. Do pierwszej grupy zaliczane są preparaty osoczopochodnego (Berinert®) lub rekombinowanego C1-INH (Ruconest® refundowany w Polsce do dnia 1.09.2020 w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; w związku z zakończeniem jego refundacji obecnie brak jest w Polsce finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego rekombinowany C1-INH). Jako antagonistę receptorów bradykininowych B2 stosowany jest z kolei ikatybant (Firazyr®). W poniższej przedstawiono zestawienie informacji dotyczących wspomnianych substancji wraz z ich dawkowaniem i sposobem podania [Tabela 12] [27], [28].

**Tabela 12. Leki stosowane w Polsce w celu leczenia napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora [28].**

Substancja czynna	Ikatybant	Osoczopochodny C1- inhibitor	Rekombinowany ludzki C1- inhibitor <sup>^</sup>
<b>Mechanizm działania</b>	Antagonista receptora B2 bradykininy	Suplementacja brakującego białka (C1-INH)	
<b>Nazwa handlowa</b>	Firazyr®	Berinert®*	Ruconest®
<b>Opakowanie</b>	Ampułko-strzykawka a 30 mg	Fiolka - 500j., Fiolka - 1500j.	Fiolka - 2100j.
<b>Postać</b>	Roztwór do wstrzykiwań	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
<b>Dawkowanie</b>	30 mg**	20 j./kg mc	50 j./kg mc***
<b>Droga podania</b>	Podskórna (podanie w powłoki brzucha)	Dożylna (bolus)	
<b>Ograniczenia wiekowe</b>	Od 2. Roku życia	Bez ograniczeń wiekowych	Po 12. Roku życia



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



j.- jednostka; m.c. – masa ciała; \* dopuszczony u kobiet w ciąży i podczas laktacji; \*\* dawkę można powtórzyć po 6 godzinach (maksymalnie 3 dawki na dobę); \*\*\* 4200j. u chorych o masie ciała  $\geq 84$  kg; ^refundowany w Polsce do dnia 1.09.2020 w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, począwszy od 1.09.2020 postać ta nie jest finansowana ze środków publicznych;

Istotną częścią leczenia epizodów HAE jest możliwie najwcześniejsze podanie leku, co pozwala zahamować/spowolnić progres objawów oraz daje relatywnie lepsze efekty terapeutyczne, nie tylko w zakresie redukcji nasilenia objawów, ale również szybkości ich ustępowania. Możliwość taką daje podawanie leku samodzielnie przez pacjenta lub członka rodziny (po odpowiednim przeszkoleniu). Szczególnie szybkiej interwencji wymagają obrzęki występujące w obrębie dróg oddechowych (ryzyko uduszenia), napady brzuszne (wyniszczający charakter i ból) oraz obrzęki rejonu dłoni i stóp (upośledzenie funkcjonalności). Objawy napadu ustępują zwykle od 30 minut do 3 godzin od podania leku, a ich pełne wycofanie następuje w większości wypadków po kilku-kilkunastu godzinach [28].

Zaznaczyć należy również, iż, zarówno w przypadku preparatów C1-INH, jak i antagonisty receptora bradykininowego B2 może konieczne może być podanie dodatkowej dawki leku. Jeżeli brak jest dostępu do preparatów dedykowanych do leczenia epizodów HAE, zastosować można świeżo mrożone osocze (2j. przy masie ciała  $\leq 90$  kg i 3j. przy masie ciała  $>90$  kg) [28].

### 2.6.2. Leczenie długoterminowe (profilaktyka napadów choroby)

Długoterminowe leczenie profilaktyczne stosuje się u chorych z częstymi i ciężkimi atakami, upośledzającymi w sposób znaczący ich codziennie funkcjonowanie w przypadkach, kiedy leczenie doraźne nie pozwala osiągnąć satysfakcjonującej kontroli napadów. Decyzja o jego włączeniu do strategii terapeutycznej ma charakter zindywidualizowany i uwzględnia osobiste uwarunkowania danego pacjenta (np. sytuację społeczno-zawodową i wpływ na nią epizodów choroby, dostępność do placówek pomocy doraźnej). Przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego rozważa i wyklucza się czynniki indukujące lub nasilające napady (np. inhibitory konwertazy angiotensyny, estrogeny egzogenne, ogniska zapalne o podłożu infekcyjnym). Pacjenci podlegający leczeniu profilaktycznemu są również systematycznie monitorowani pod kątem skuteczności leczenia, jak również ewentualnych działań niepożądanych stosowanej terapii [28].

Do długoterminowej profilaktyki dedykowane są: osoczopochodny C1-INH (podawany dożylnie/ podskórny), lanadelumab (podawany podskórnie). Obecnie nie są one jednak refundowane i/ lub zarejestrowane w Polsce, dlatego też w praktyce klinicznej stosowane są (w zastosowaniu *off-label*) [28]:

- pochodne androgenowe (Danazol®) - w minimalnej skutecznej dawce: 200 mg na dobę; pozwala na zmniejszenie częstości i nasilenia napadów HAE; pomimo łatwości podania (doustne) lek ten stosowany jest pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na liczne działania niepożądane (jest przeciwwskazany u dzieci, kobiet w ciąży, osób z nowotworami hormonozależnymi piersi i prostaty, zespołem nerczycowym oraz upośledzoną funkcją wątroby), z których najpoważniejszym jest rak wątrobowokomórkowy; ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń rośnie dodatkowo wraz ze zwiększeniem dawki leku oraz z czasem trwania terapii;

- substancje antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy (Exacyl®) – stosowane są rzadziej, w porównaniu do pochodnych androgenowych; pomimo, iż wykazują mniejszą skuteczność niż Danazol®, są znacznie lepiej tolerowane, podawane są zatem w profilaktyce długoterminowej napadów u dzieci oraz przeciwwskazania i braku dostępności innych leków; podawany jest w dawce 30-50mg/kg asy ciała, w 2-3 dawkach.

### **2.6.3. Krótkoterminowe leczenie zapobiegające napadom (profilaktyka przedzabiegowa)**

W celu zapobiegania napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przed lub bezpośrednio po przeprowadzeniu procedury medycznej podawany jest osoczo pochodny C1-INH (Berinert®). Ta forma leczenia stosowana jest u pacjentów z HAE, u których planowany jest jakikolwiek zabieg pourazowy lub związany z przerwaniem ciągłości tkanek (np. zabiegi stomatologiczne, chirurgii szczękowo-twarzowej, tonsillektomia, adenotomia, endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, intubacja). W razie braku osoczo pochodnego C1-INH alternatywnie podaje się świeżo mrożone osocze. Podczas zabiegu każdorazowo zabezpiecza się również stały dostęp do leku przerywającego napad, w razie jego wystąpienia pomimo podjęcia kroków profilaktycznych [28].

### **2.6.4. Odrębność postępowania w przypadku kobiet**

Szczególna ostrożność leczenia pacjentów płci żeńskiej istotna jest zwłaszcza w przypadku konieczności stosowania długoterminowej profilaktyki z wykorzystaniem produktu leczniczego Danazol®. Jest to związane ze możliwością występowania działań niepożądanych, w tym maskulinizacji. Lek ten dodatkowo przeciwwskazany jest w okresie ciąży (przed jego włączeniem obowiązuje wykonanie testu ciążowego) oraz w czasie karmienia piersią, powinien więc być odstawiony przed planowaną ciążą (także w przypadku chorych na HAE partnerów zdrowych kobiet, planujących zajście w ciążę) [28].

Ważnymi aspektami, które należy wziąć pod uwagę w przypadku terapii HAE u kobiet są także:

- zmiany hormonalne, związane z okresem dojrzewania lub stosowaniem antykoncepcji estrogenowej/hormonalnej terapii zastępczej, które prowadzą do zwiększenia częstości i nasilenia napadów HAE,
- ciąża i związany z nią, zmienny przebieg HAE (różny także w kolejnych ciążach u tej samej kobiety); ciąża nasila częstość napadów brzusznych, które każdorazowo różnicowane są od zagrażającego poronienia, porodu przedwczesnego lub innych przyczyn za pomocą badania USG - charakterystyczne dla napadu jest bowiem wystąpienie płynu w jamie otrzewnej i obrzęk ściany jelita; w wątpliwych przypadkach, w celu rozstrzygnięcia podaje się terapeutyczną dawkę osoczo pochodnego C1-INH,
- poród – każdorazowo prowadzony jest w szpitalu; inhibitor C1 podawany jest profilaktycznie wyłącznie w przypadkach, ciężkiego przebiegu HAE w ciąży lub jeżeli miejscowy ucisk powodował obrzęki krocza, jak również przed porodem wspomaganym, podczas gdy przed cięciem cesarskim stosowana jest profilaktyka krótkoterminowa; po porodzie chorą obserwuje się przez 3 doby [28].

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



### **2.6.5. Odrębność postępowania w przypadku dzieci**

W leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci stosuje się, analogicznie jak u osób dorosłych, substytucję C1-INH w dawkach 20 j./kg masy ciała w przypadku leku osoczopochodnego i 50 j./kg masy ciała (od 13 roku życia) jeżeli podawany jest produkt zawierający wspomnianą substancję w formie rekombinowanej. U dzieci powyżej 2 roku życia dodatkową opcję terapeutyczną stanowi także podanie ikatybantu, choć zawierający go produkt leczniczy jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych jedynie w leczeniu osób dorosłych [28].

Jako lek stosowany w długoterminowej profilaktyce napadów HAE u dzieci i młodzieży przed zakończeniem okresu dojrzewania wybiera się zwykle kwas traneksamowy w dawce 30-50mg/kg mc/dobę [28].

Podobnie jak w przypadku osób dorosłych, w populacji pediatrycznej w celu krótkoterminowego zapobiegania atakom choroby stosuje się osoczopochodny C1-INH w dawce 15-30 j./kg masy ciała [28].

### **2.6.6. Interwencje refundowane w Polsce w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego**

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 września 2020 roku przedstawiono w poniższej tabeli (aktualizację i uzupełnienie danych refundacyjnych przeprowadzono zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 roku) [Tabela 13] [8], [136].

Tabela 13. Zestawienie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wraz z analizą statusu refundacyjnego [6], [7], [8], [136].

Grupa limitowa	Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>LECZENIE NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO</b>			
241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	Ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert®)	<p><b>Zakres wskazań objętych refundacją:</b> Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE) - leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym</p>
241.2, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatybant	Ikatybant (Firazyr®)*	<p><b>Zakres wskazań objętych refundacją:</b> Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1*.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <math>\geq 2</math> lat z niedoborem inhibitora esterazy C1.</p>
Konestat alfa (Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)		Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce	
<b>DŁUGOTERMINOWE LECZENIE ZAPOBIEGAJĄCE NAPADOM DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO</b>			
73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	Danazol (Danazol® Polfarmex tabl.(200 mg)	<p><b>Zakres wskazań objętych refundacją:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy (lek może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także, jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne). Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej (lek powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane).</p>

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Grupa limitowa	Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
24.3, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postacię płynne	Kwas traneksamowy (Exacyl®)	<p><b>Zakres wskazań objętych refundacją:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 50%, bezpłatny dla seniorów 75+</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Krwawienia spowodowane pierwotną uogólnioną fibrynolizą. Krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym. Krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku: krwawień z dróg rodnych (spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi oraz występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy), krwawień z przewodu pokarmowego, krwiomoczu z dolnych dróg moczowych (spowodowanego gruczolakami gruczołu krokowego, nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego, kamicą nerkową lub krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego), krwawień związanych z zabiegami otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków).</p>
24.2, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postacię stałe			
24.1, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania pozajelitowego			
Lanadelumab (Takhzyro®)	<p><b>Niezarejestrowane/ niefinansowane ze środków publicznych w Polsce.</b> Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 oraz opinią RP nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 nie zostało uznane za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (wnioskowano o refundację w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D84.1)” [112], [113].</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro® został także oceniony negatywnie przez AOTMiT oraz RP w zakresie finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczyńioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (opinia RP nr 152/2020 z dnia 22 czerwca 2020 oraz opinia AOTMiT nr 75/2020 z dnia 1 lipca 2020) [109], [110].</p>		
Osoczo pochodny inhibitor esterazy C1 (Cinryze®)	<p><b>Niezarejestrowane/ niefinansowane ze środków publicznych w Polsce</b></p>		
Stanozolol (Winstrol®)	<p><b>Niezarejestrowane/ niefinansowane ze środków publicznych w Polsce.</b> Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 41/2015 oraz opinią RP nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 nie zostało uznane za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol® w ramach importu docelowego (wskazanie: profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego) [49], [111].</p>		
<b>KRÓTKOTERMINOWE LECZENIE ZAPOBIEGAJĄCE NAPADOM</b>			
241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku	Ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert®)	<p><b>Zakres wskazań objętych refundacją:</b> Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <b>Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy typu I i II (HAE) - leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym</b></p>

Grupa limitowa	Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy		wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).	
		<b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. oraz stron internetowych <https://indeks24.pl> oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> i zaktualizowane w oparciu o Obwieszczeni MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. [6], [7], [8], [136]; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RP – Rada Przejrzystości AOTMiT. \*Od 1 lipca 2021 roku refundowane wskazanie dla produktu Firazyr® rozszerzone zostało o populację pediatryczną (od 2 roku życia) [136].

## **2.7. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, stąd też w analizie wytycznych praktyki klinicznej skupiono się na przedstawieniu rekomendowanych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu (tj. pominięto profilaktykę długo- i krótkoterminową, z uwagi na to, że nie stanowią one zarejestrowanych wskazań dla analizowanej interwencji).

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 w analizowanej populacji pacjentów (pod uwagę brano wytyczne kliniczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, tj. od roku 2010) [Tabela 14].

**Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) (stan na wrzesień 2020).**

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[68]	Polska	Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)	2018	<p>W leczeniu ataków choroby zalecane są następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - preparaty osoczopochodne C1-INH (Berinert<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>) lub rekombinowane C1-INH (Ruconest<sup>®</sup>); podawane są dożylnie, w dawce przeliczanej na 1 kg masy ciała – Berinert<sup>®</sup> w dawce 20 j./kg m.c., Ruconest<sup>®</sup> w dawce 50 j./kg m.c. (maksymalnie 4200 j.),</li> <li>- podanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (B2) - antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr<sup>®</sup>); podawane podskórnie w dawce jednorazowej 30 mg, w postaci gotowego roztworu (ampułkostrzykawka),</li> <li>- podanie produktów leczniczych blokujących kalikreiny (nieдоступny obecnie w Polsce ekalantyd),</li> <li>- w przypadku braku wymienionych wyżej preparatów rekomendowane jest podanie pacjentowi FFP, przy czym u chorych otrzymujących produkty osoczopochodne należy rozważyć szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.</li> </ul> <p>W przypadku populacji pediatrycznej zalecane postępowanie farmakologiczne jest analogiczne jak u osób dorosłych, przy czym stosowanie produktu leczniczego Ruconest<sup>®</sup> zalecane jest od 13., a Firazyr<sup>®</sup> od 2. roku życia.</p> <p>Leczenie napadów HAE zaleca się rozpoczynać możliwie najszybciej, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych. Dlatego też, rekomendowane jest przeszkolenie pacjenta w samodzielnym podawaniu leku. Zaleca się, aby pacjent dysponował danym lekiem w dawce, która zapewni pełne leczenie minimum dwóch ataków choroby.</p> <p>Uzupełniająco, jako leczenie objawowe, rekomendowane są leki analgetyczne, antyśpazmolityczne, przeciwwymiotne oraz wlewy płynów izotonicznych.</p> <p>Samodzielne podawanie leków przerywających jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych. Nauka samoiniekcji i umożliwienie podawania leku w warunkach domowych rekomendowane są również w populacji pediatrycznej.</p>
[26]	Świat	Międzynarodowy Zespół Ekspertów	2010	<p>W leczeniu ataków choroby zalecane są następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - preparaty osoczopochodne C1-INH (w dawce 20 mg/kg lub rekombinowane C1-INH (konestat alfa)</li> <li>- podawany podskórnie ikatybant (Firazyr<sup>®</sup>) w dawce 30 mg,</li> <li>- podawany podskórnie ekalantyd w dawce 30 mg (dostępny wyłącznie w USA).</li> <li>- w przypadku braku wymienionych wyżej preparatów rekomendowane jest podanie SDP lub FFP (choć jest ono oceniane jako mające mniej korzystny profil bezpieczeństwa, ze względu na zagrożenie infekcją wirusową),</li> <li>- w przypadku chorych stosujących terapię profilaktyczną androgenami anabolicznymi lub antyfibrynolitycznymi – podwojenie dawki przyjmowanych preparatów w momencie wystąpienia pierwszych objawów ataku choroby lub objawów zwiastujących,</li> </ul>



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>- intubacja – rekomendowane jest jej rozważenie na wczesnym etapie w przypadku postępującego obrzęku krtani,                      - w obrzękach tkanek powierzchniowych, w obszarach innych niż twarz i szyja, rozważyć można rozwiązanie określone oczekiwaniem i obserwacją (możliwość samoistnego ustąpienia obrzęku).</p> <p>Jako terapie dodatkowe rekomendowane są środki przeciwbólowe, dożylnie wlewy płynów i opieka wspomagająca. Należy zwrócić jednak uwagę, iż środki te nie wpływają na wynik ataku i nie zastępują wczesnej interwencji farmakologicznej.</p> <p>Leczenie napadów HAE zaleca się rozpoczynać możliwie najszybciej.</p> <p>W populacji pediatrycznej rekomendowane jest postępowanie analogiczne do zalecanego w przypadku pacjentów dorosłych.</p>
[69], [70]	Świat/Kanada	<b>Kanadyjscy i międzynarodowi eksperci oraz grupy pacjentów kierowane przez Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Dziedziczny Obrzęk Naczynioruchowy</b>	2014, 2019	<p>W leczeniu ataków choroby zalecane są następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dożylna substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) w formie C1-INH osoczopochodnego (poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: mocna), lub rekombinowanego (poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: mocna),                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ikatybant (poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: mocna),</li> <li>- ekalantyd (poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: mocna),</li> </ul> </li> <li>- w przypadku braku dostępu do powyższych preparatów zalecane jest zastosowanie FFP (poziom dowodów: niski; siła rekomendacji: mocna).</li> </ul> <p>Wymienione powyżej opcje terapeutyczne tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dożylna substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) w formie C1-INH osoczopochodnego (poziom dowodów: umiarkowany; siła rekomendacji: mocna) lub rekombinowanego (poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: mocna),</li> <li>- ikatybant (poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: mocna),</li> <li>- ekalantyd, podawany w przypadku leczenia pacjentów w wieku nastoletnim (poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: mocna),</li> </ul> <p>rekomendowane są także do leczenia ataków HAE w populacji pediatrycznej.</p> <p>W terapii ostrych napadów choroby nie jest rekomendowane wykorzystywanie androgenów atenuowanych oraz kwasu traneksamowego (poziom dowodów: niski; siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Leczenie ataków choroby podjąć należy możliwie najszybciej, w celu obniżenia ryzyka powikłań (poziom dowodów: umiarkowany; siła rekomendacji: mocna) oraz śmierci (poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: mocna). Należy jednak zwrócić uwagę, iż wszystkie napady przebiegające z zajęciem obszaru górnych dróg oddechowych leczone powinny być natychmiastowo (poziom dowodów niski; siła rekomendacji: mocna).</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje																														
				<p>Wszyscy pacjenci z HAE powinni zostać przeszkoleni w zakresie samodzielnego podawania leków, jeśli tylko są odpowiednimi kandydatami. Jeśli pacjenci nie mogą samodzielnie podawać przepisanego preparatu, należy zadbać o zapewnienie szybkiego dostępu do niej w inny sposób (poziom dowodów: niski; siła rekomendacji: mocna).</p> <p><u>Poziom dowodów</u> określony został w oparciu o zmodyfikowaną metodę GRADE, przy czym randomizowane badania kliniczne były początkowo, każdorazowo ocenione jako wysokiej jakości dowody, a ich ocena była ewentualnie obniżana po wykryciu błędów w oparciu o kryteria zawarte w narzędziu Cochrane. Badania nierandomizowane, niezaślepienie uznawano za dane naukowe niskiej jakości.</p> <p><u>Siła rekomendacji</u> określana była w oparciu o poziom dowodów oraz stosunek między pożądanymi i niepożądanymi skutkami, wartościami i preferencjami w zakresie danej rekomendacji. Czynniki te były dyskutowane, a przyjęcie proponowanej siły zalecenia głosowane.</p>																														
[71], [73]	USA	<p>Medyczna Rada Doradcza Stowarzyszenia Dziedzicznego Obrzęku Naczynioruchowego</p> <p>oraz</p> <p>Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii/ Amerykańskie Kolegium Alergii, Astmy i Immunologii</p>	2013	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja (nazwa handlowa)</th> <th>Zatwierdzenie przez FDA<sup>^</sup></th> <th>Dawkowanie</th> <th>Mechanizm działania</th> <th>Skuteczność</th> <th>Przewidywane zdarzenia niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Osocznopochodny C1-INH</td> <td>Beriner<sup>®</sup>, Behring<sup>®</sup></td> <td>W populacji osób dorosłych i młodzieży</td> <td>20 j./kg masy ciała, dożylnie</td> <td rowspan="2">Inhibicja kalikreiny osocza, czynników krzepnięcia Xlla i Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 i plazminy</td> <td>+++</td> <td>Rzadko: ryzyko anafilaksji; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego</td> </tr> <tr> <td>Cinryze<sup>®</sup></td> <td>Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby</td> <td>1000 j., dożylnie</td> <td>+++</td> <td>Rzadko: ryzyko anafilaksji lub zakrzepicy; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego</td> </tr> <tr> <td>Rekombinowany C1-INH (Rhucin<sup>®</sup>, Ruconest<sup>®</sup>)</td> <td>Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby</td> <td>50 j./kg masy ciała, dożylnie</td> <td></td> <td>+++</td> <td>Rzadko: ryzyko anafilaksji;</td> </tr> <tr> <td>Ekalantyd (Kalbitor<sup>®</sup>, Dyax<sup>®</sup>)</td> <td>W populacji osób ≥ 16 roku życia</td> <td>30 mg, podskórnie</td> <td>Inhibicja kalikreiny osocza</td> <td>+++</td> <td>Często: przedłużone PTT; Niezbędnie często: ryzyko anafilaksji (musi być podawany przez personel medyczny)</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja (nazwa handlowa)	Zatwierdzenie przez FDA <sup>^</sup>	Dawkowanie	Mechanizm działania	Skuteczność	Przewidywane zdarzenia niepożądane	Osocznopochodny C1-INH	Beriner <sup>®</sup> , Behring <sup>®</sup>	W populacji osób dorosłych i młodzieży	20 j./kg masy ciała, dożylnie	Inhibicja kalikreiny osocza, czynników krzepnięcia Xlla i Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 i plazminy	+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego	Cinryze <sup>®</sup>	Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby	1000 j., dożylnie	+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji lub zakrzepicy; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego	Rekombinowany C1-INH (Rhucin <sup>®</sup> , Ruconest <sup>®</sup> )	Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby	50 j./kg masy ciała, dożylnie		+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji;	Ekalantyd (Kalbitor <sup>®</sup> , Dyax <sup>®</sup> )	W populacji osób ≥ 16 roku życia	30 mg, podskórnie	Inhibicja kalikreiny osocza	+++	Często: przedłużone PTT; Niezbędnie często: ryzyko anafilaksji (musi być podawany przez personel medyczny)
Substancja (nazwa handlowa)	Zatwierdzenie przez FDA <sup>^</sup>	Dawkowanie	Mechanizm działania	Skuteczność	Przewidywane zdarzenia niepożądane																													
Osocznopochodny C1-INH	Beriner <sup>®</sup> , Behring <sup>®</sup>	W populacji osób dorosłych i młodzieży	20 j./kg masy ciała, dożylnie	Inhibicja kalikreiny osocza, czynników krzepnięcia Xlla i Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 i plazminy	+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego																												
	Cinryze <sup>®</sup>	Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby	1000 j., dożylnie		+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji lub zakrzepicy; Teoretyczne: przenoszenie czynnika zakaźnego																												
Rekombinowany C1-INH (Rhucin <sup>®</sup> , Ruconest <sup>®</sup> )	Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby	50 j./kg masy ciała, dożylnie		+++	Rzadko: ryzyko anafilaksji;																													
Ekalantyd (Kalbitor <sup>®</sup> , Dyax <sup>®</sup> )	W populacji osób ≥ 16 roku życia	30 mg, podskórnie	Inhibicja kalikreiny osocza	+++	Często: przedłużone PTT; Niezbędnie często: ryzyko anafilaksji (musi być podawany przez personel medyczny)																													

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje					
				<b>Ikatybant (Firazyr®, Shire®)</b>	W populacji osób ≥ 18 roku życia	30 mg, podskórnie	Antagonista bradykininy B2	+++	Często: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia; Teoretyczne: pogorszenie trwającego zdarzenia niedokrwiennego
				<b>FFP</b>	Niezatwierdzone do stosowania w razie potrzeby	2 j.	Inhibicja kalikreiny osocza, czynników krzepnięcia XIIa i XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 i plazminy	++	Rzadko: ryzyko anafilaksji; Możliwe: przeniesienie zakaźnego; nagłe nasilenie ataku
<p>W powyższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne rekomendowane w leczeniu ataków HAE wraz z określeniem populacji (grup wiekowych) w jakich poszczególne opcje terapeutyczne zatwierdzone zostały przez FDA.</p> <p>Leczenie może być przeprowadzone samodzielnie (pacjenci powinni zasięgnąć pomocy specjalistów w przypadku, jeśli objawy napadu są nietypowe, ich reakcja na samodzielne leczenie jest niewystarczająca lub gdy napad obejmuje drogi oddechowe), przez przeszkolonego członka rodziny lub lekarza domowego. Należy zwrócić uwagę, iż jest ono najbardziej skuteczne, jeżeli podane jest wcześniej w okresie trwania ataku.</p> <p>Decyzje o tym, które ataki leczyć farmakologicznie, powinny opierać się na celach minimalizacji powikłań, zapobieganiu śmiertelności i poprawie jakości życia chorych, w przeciwieństwie do arbitralnego rozróżnienia na podstawie lokalizacji. Wszystkie ataki, niezależnie od lokalizacji, należy rozważyć do leczenia, gdy tylko zostaną wyraźnie rozpoznane.</p>									
[72]	Japonia	Japońskie Stowarzyszenie Badań nad Układem Dopełniacza	2010	<b>Strategia terapeutyczna podczas</b>	<b>Obrzęk krtani</b>	<b>Obrzęk podskórny z wyłączeniem twarzy i okolicy szyjki macicy</b>	<b>Obrzęk podskórny - twarz i okolica szyjki macicy</b>	<b>Objawy brzuszne</b>	
				<b>Wizyta kontrolna</b>	-	+	+	+	
				<b>Kwas traneksamowy</b>	-	+	+	+	
				<b>C1-INH</b>	+	+/-	+	+	

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje										
				<table border="1"> <tr> <td><b>Intubacja (leczenie na oddziale intensywnej terapii)</b></td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>Komentarz</b></td> <td>Substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała &lt;50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała &gt;50 kg – 1000-1500 j., dożylnie).</td> <td>Jeśli brak jest widocznej poprawy samoistnej, należy zastosować następujące leczenie: kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).</td> <td>Kwas traneksamowy - 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).</td> <td>Kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).</td> </tr> </table>	<b>Intubacja (leczenie na oddziale intensywnej terapii)</b>	+	-	-	-	<b>Komentarz</b>	Substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie).	Jeśli brak jest widocznej poprawy samoistnej, należy zastosować następujące leczenie: kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).	Kwas traneksamowy - 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).	Kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).
<b>Intubacja (leczenie na oddziale intensywnej terapii)</b>	+	-	-	-										
<b>Komentarz</b>	Substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie).	Jeśli brak jest widocznej poprawy samoistnej, należy zastosować następujące leczenie: kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).	Kwas traneksamowy - 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).	Kwas traneksamowy 15 mg/ kg masy ciała, co 4 godziny. W ciężkich przypadkach, w których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, wymagana jest substytucja C1-INH (dawkowanie analogiczne jak w obrzęku krtani).										
				W powyższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne rekomendowane w leczeniu ataków HAE.										
[74]	Świat	Światowa Organizacja Alergii	2012	<p>Wszystkie ataki, które powodują osłabienie / dysfunkcję i / lub obejmują twarz, szyję lub brzuch, należy rozważyć do leczenia farmakologicznego. Leczenie napadów zajmujących górne drogi oddechowe jest obligatoryjne (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna). Rekomendowane jest możliwie najszybsze podjęcie leczenia (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna).</p> <p>W ostrych atakach HAE zalecane jest zastosowanie substytucji C1-INH (rekombinowanego lub osoczopochodnego), ekalantyd lub ikatybant (poziom dowodów: A, siła rekomendacji: mocna), przy czym, jeżeli są one niedostępne rekomendowane jest zastosowanie SDP, a w następnej kolejności FFP.</p> <p>W przypadkach postępującego obrzęku dróg oddechowych rekomendowana jest wczesna intubacja/ tracheotomia (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Zalecane są także następujące dodatkowe środki terapeutyczne: leki przeciwbólowe, płyny dożylnie, opieka wspomagająca. Należy jednak zwrócić uwagę, iż ich zastosowanie nie powinno opóźnić podania terapii farmakologicznych przeciwdziałających atakom.</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie doustnych leków przeciwfibrinolitycznych (poziom dowodów: A, siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Rekomenduje się, aby każdy pacjent zawsze posiadał przy sobie leki do podania w przypadku ataku choroby (dawka do zastosowania w przynajmniej 2 atakach) (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna).</p>										

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A – podwójnie zaślepienie RCT wysokiej jakości,</li> <li>- B – RCT o niższej jakości,</li> <li>- C – badanie porównawcze z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi lub badanie retrospektywne na dużej populacji pacjentów,</li> <li>- D – wnioski zaadaptowane z konsensusu/ opinii ekspertów.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mocne - wskazują, że większość klinicystów uznała dane zalecenie za właściwe (tylko nieliczni byli przeciwi),</li> <li>- słabe (warunkowe) - wskazują, że wielu klinicystów uznało dane zalecenie za właściwe, choć liczni byli przeciwi.</li> </ul>
[75]	Świat	Światowa Organizacja Alergii we współpracy z Europejską Akademią Alergologii i Immunologii Klinicznej	2017	<p>Wszystkie ataki należy rozważyć do leczenia farmakologicznego. Leczenie napadów zajmujących górne drogi oddechowe jest obowiązkowe (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna, zgoda 100% ekspertów). Rekomendowane jest możliwie najszybsze podjęcie leczenia (poziom dowodów: B, siła rekomendacji: mocna, zgoda 100% ekspertów).</p> <p>W ostrych atakach HAE zalecane jest zastosowanie substytucji C1-INH (rekombinowanego lub osoczopochodnego), ekalantytu lub ikatybantu (poziom dowodów: A, siła rekomendacji: mocna, zgoda 90% ekspertów), przy czym, jeżeli są one niedostępne rekomendowane jest zastosowanie SDP, a w następnej kolejności FFP. SDP (opcja preferowana) lub FFP rekomendowane są także w przypadku populacji pediatrycznej, jako II linia leczenia, jeżeli brak jest dostępu osoczopochodnego C1-INH.</p> <p>W populacji pediatrycznej (poniżej 12 roku życia) również zalecane jest stosowanie osoczopochodnego C1-INH (poziom dowodów: C, siła rekomendacji: mocna, zgoda &gt; 90% ekspertów).</p> <p>W przypadkach postępującego obrzęku dróg oddechowych rekomendowana jest wczesna intubacja/ tracheotomia (poziom dowodów: C, siła rekomendacji: mocna, zgoda 100% ekspertów). Zalecane są także następujące dodatkowe środki terapeutyczne: leki przeciwbólowe, płyny dożylnie, opieka wspomagająca. Należy jednak zwrócić uwagę, iż ich zastosowanie nie powinno opóźniać podania terapii farmakologicznych przeciwdziałających atakom.</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie doustnych leków przeciwfibrinolitycznych (poziom dowodów: A, siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Rekomenduje się, aby każdy pacjent zawsze posiadał przy sobie leki do podania w przypadku ataku choroby (dawka do zastosowania w przynajmniej 2 atakach) (poziom dowodów: D, siła rekomendacji: mocna, zgoda 100% ekspertów), jak również, aby chorzy zostali przeszkoleni w zakresie samodzielnego podawania leków (poziom dowodów: C, siła rekomendacji: mocna, zgoda 100% ekspertów).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A – podwójnie zaślepienie RCT wysokiej jakości,</li> </ul>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>- B – RCT o niższej jakości, - C – badanie porównawcze z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi lub badanie retrospektywne na dużej populacji pacjentów, - D – wnioski zaadaptowane z konsensusu/ opinii ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji</u> ustalana była w obrębie grup eksperckich pracujących nad konkretnym aspektem wytycznych (tj. zaleceniami dotyczącymi diagnostyki, leczenia ataków, profilaktyki itd.)</p>
[76]	Australia	Australijskie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej	2020	<p><u>Obrzęk skórny (tkanek powierzchniowych)</u>: epizody obrzęku naczynioruchowego obszarów obwodowych lub tułowia powodujące jedynie łagodny lub umiarkowany dyskomfort oraz ewentualnie niewielkie zaburzenia normalnych funkcji mogą nie wymagać leczenia; jeżeli jest ono konieczne zastosować można leczenie objawowe, jednocześnie jednak podanie leków przerywających atak zapobiec może jego progresji do poziomu umiarkowanego lub ciężkiego; w przypadkach obrzęku znacznie upośledzającego funkcjonowanie lub obejmującego obszary narządów płciowych lub twarzy może być uzasadnione leczenie ikatybantem lub C1-INH.</p> <p><u>Ból w obszarze brzucha</u>: niektóre epizody obrzęku żołądkowo-jelitowego ustępują po odpczynku i podaniu podstawowych leków przeciwbólowych; epizody powodujące silny ból brzucha, wzdęcia i wymioty mogą wymagać leczenia szpitalnego opioidami i uzupełnienia płynów; ataki, które powodują znaczny dyskomfort i zaburzenie funkcjonowania, wymagają leczenia ikatybantem, ewentualnie C1-INH, a wczesne leczenie pozwala na szybkie ustąpienie dolegliwości, powrót do normalnych zajęć i uniknięcie konieczności hospitalizacji; C1-INH jest leczeniem z wyboru w przypadku znaczących epizodów obrzęku naczynioruchowego brzucha w ciąży i w przypadku dzieci.</p> <p><u>Obrzęk krtani/ dróg oddechowych</u>: objawy obrzęku naczynioruchowego górnych dróg oddechowych u pacjenta ze znanym HAE są bezwzględny wskazaniem do stosowania ikatybantu lub koncentratu C1-INH; jeśli to możliwe, leczenie należy rozpocząć w domu poprzez samodzielne podanie podskórnego ikatybantu lub dożylnego podania koncentratu C1-INH; leczenie należy rozpocząć w trybie pilnym, nawet jeśli prawidłowe oddychanie nie wydaje się być zagrożone, ponieważ obrzęk może postępować szybko, a pełne działanie ikatybantu lub koncentratu C1-INH występuje po 30-60 minut (brak odpowiedzi po 60 minutach jest wskazaniem do podania kolejnej dawki); jeśli leczenie rozpoczyna się poza szpitalem lub jeśli leczenie domowe lub środowiskowe nie jest dostępne, we wszystkich przypadkach wskazane jest pilne przewiezienie do szpitala; jeżeli jest to konieczne, zaleca się intubację, a w sytuacjach ekstremalnych może być wymagana tracheotomia lub krikotyrotomia (należy zwrócić uwagę, iż środki te są rzadko wymagane, gdy leczenie jest udzielane w odpowiednim czasie.</p> <p>W przypadku populacji pediatrycznej, generalnie preferowaną opcją terapeutyczną jest zastosowanie koncentratu C1-INH podanego dożylnie, ewentualnie przyjęcie ikatybantu. Podejście do leczenia HAE u dzieci jest jednak na ogół podobne jak u dorosłych.</p> <p>W wytycznych podkreślono również, iż obecnym standardem terapeutycznym jest zapewnienie pacjentom możliwości samodzielnego podania leku w przypadku wystąpienia ataku HAE.</p>
[77]	Hiszpania	Konsensus zespołu ekspertów	2011	<p>Istotną częścią terapii ostrych napadów choroby jest wczesne podanie odpowiednich leków. Konkretnie wskazania i sposób leczenia uzależnione są natomiast od ciężkości i lokalizacji epizodu.</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>Leczenie farmakologiczne wszystkich epizodów obrzęku krtani, okolicy szyjno-twarzowej lub obszaru gardła, jak również większości ataków w okolicy brzusznej jest obligatoryjne. Epizody obwodowe należy leczyć w oparciu o wpływ na jakość życia pacjenta.</p> <p>Strategie terapeutyczne zalecane w leczeniu epizodów choroby obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dożylną substytucję inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) w formie C1-INH osoczopochodnego (Berinert®, Cetor®/Cebitor®, Cinryze®) lub rekombinowanego (Ruconest®), <ul style="list-style-type: none"> <li>- ekalantyd (Kalbitor®),</li> <li>- ikatybant (Firazyr®),</li> <li>- kwas traneksamowy (Amchafibrin®),</li> </ul> </li> <li>- w przypadku braku dostępu do powyższych preparatów zalecane jest zastosowanie FFP.</li> </ul> <p>Rekomendowane dodatkowe strategie terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne,</li> <li>- płyny podawane we wlewach.</li> </ul> <p>Należy również uważnie obserwować napady obrzęku naczynioruchowego, zwłaszcza w epizodach gardłowo-krtaniowych, do czasu potwierdzenia stabilnej remisji objawów przedmiotowych i podmiotowych. W razie potrzeby chorego należy skierować na oddział intensywnej terapii, gdyż w każdej chwili może być konieczna intubacja lub tracheotomia.</p>
[107]	Wielka Brytania	NHS Commision Board	2013	<p><u>Leczenie łagodnych / umiarkowanych napadów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększanie dawki androgenów atenuowanych,</li> <li>- podanie kwasu traneksamowego i/ lub niesteroidowych leków przeciwbólowych w celu złagodzenia objawów aż do ich naturalnego ustąpienia (istnieją również dowody, iż mają one niewielki wpływ terapeutyczny w leczeniu ataków choroby).</li> </ul> <p><u>W zakresie leczenia ataków ciężkich</u> (wymagających nagłej opieki ratującej życie) zalecane jest, aby pacjenci posiadali możliwość podania C1-INH lub ikatybantu we własnym zakresie, co uzasadnione jest faktem, iż nie każdy szpitalny oddział ratunkowy dysponować może lekiem do iniekcji przerywającym atak choroby.</p>
[108]	Niemcy	Niemieckie Towarzystwo Obrzęku Naczynioruchowego, Niemieckie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej, Niemieckie Towarzystwo Otorynolaryngologii, Niemieckie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej, Niemieckie	2019	<p>Strategie terapeutyczne zalecane w leczeniu epizodów choroby obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dożylną substytucję inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) w formie C1-INH osoczopochodnego (Berinert® w dawce 20 j./kg m.c. przy czym dawka ta może być indywidualnie dostosowana w zależności od obszaru wystąpienia i nasilenia ataku, Cinryze® w dawce 1000 j.) lub rekombinowanego (Ruconest® w dawce 50j./kg m.c. w przypadku osób o masie ciała &lt;84 kg oraz 4 200 j. u pacjentów o większej masie ciała), <ul style="list-style-type: none"> <li>- ekalantyd (Kalbitor®),</li> </ul> </li> <li>- ikatybant (Firazyr® w dawce 30 mg, zwykle wystarczające jest jednokrotne podanie, przy czym w przypadku ataków o większym nasileniu kolejną dawkę leku podać można po 6 godzinach, nie należy jednak przekraczać 3 dawek/ 24 godziny),</li> <li>- w przypadku braku dostępu do powyższych preparatów zalecane jest zastosowanie FFP.</li> </ul>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<b>Towarzystwo Medycyny Dzieci i Młodzieży, Niemieckie Towarzystwo, Niemieckie Towarzystwo Alergologii Dziecięcej i Medycyny Środowiskowej, Niemieckie Stowarzyszenie Chirurgów Laryngologicznych oraz Niemieckie Stowarzyszenie Pacjentów HAE</b>		<p>Leczenie ataku rozpocząć należy możliwie najwcześniej (na wczesnym etapie ataku). Dlatego też szczególną uwagę zwraca się na możliwość samodzielnego podania leku, która wiąże się ze znaczącymi korzyściami dla pacjenta, co szczególnie dotyczy chorych, którzy cierpią na regularne ataki. Samoleczenie w domu umożliwia wczesne wstrzyknięcie leku, tj. podanie go bezpośrednio po rozpoczęciu ataku skracając w ten sposób atak i zapobiegając jego postępowi i wystąpieniu powikłań.</p> <p>Populacja pediatryczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- koncentrat C1-INH (Berinert®, Cinryze®) w dawce uzależnionej od masy ciała,</li> <li>- ikatybant (Firazyr®, zatwierdzony do stosowania w populacji pediatrycznej 2-17 roku życia) w dawkach dostosowanych do masy ciała,</li> <li>- rekombinowany C1-INH (Ruconest®, zatwierdzony do stosowania u pacjentów starszych niż 12 lat).</li> </ul> <p>W wytycznych podkreślono także istotę edukacji pacjentów w zakresie odpowiedniej reakcji na wystąpienie ataku, ze szczególnym uwzględnieniem ataków obejmujących obszar krtani i gardła.</p> <p>Jako nieskuteczne w leczeniu ataków choroby wymieniane są następujące substancje: kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, adrenalina i pochodne adrenaliny, jak również androgeny i kwas traneksamowy (ostatnie dwie substancje głównie ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania terapeutycznego).</p>
[106]	Świat	<b>Międzynarodowy zespół ekspertów</b>	2012	<p>Standardowe metody leczenia obrzęku naczynioruchowego, takie jak adrenalina, kortykosteroidy lub leki przeciwhistaminowe, nie są zalecane w przypadku leczenia ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Strategie terapeutyczne zalecane w leczeniu epizodów choroby obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dożylną substytucję inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) w formie C1-INH osoczopochodnego (Berinert®/ Behring® w dawce 20 j./kg m.c. przy czym dawka ta może być indywidualnie dostosowana w zależności od obszaru wystąpienia i nasilenia ataku, Cinryze® w dawce 1000 j.) lub rekombinowanego (Rhucin® w dawce 50j./kg m.c.), <ul style="list-style-type: none"> <li>- ekalantyd (Kalbitor®),</li> <li>- ikatybant (Firazyr® w dawce 30 mg),</li> </ul> </li> <li>- w przypadku braku dostępu do powyższych preparatów zalecane jest zastosowanie FFP</li> </ul> <p>Terapia ataków HAE jest najbardziej skuteczna, gdy leki podawane są na wczesnym etapie epizodu.</p> <p>Doświadczenie kliniczne dotyczące substytucji C1INH u dzieci sugeruje, że leki te są korzystne z punktu widzenia równoważenia potencjału korzyści z możliwością wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
[133]	USA	<b>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</b>	2016	<p>Zgodnie z informacjami podanymi w wytycznych, istnieje ogromna międzyosobnicza zmienność kliniczna HAE, a strategie leczenia muszą być zindywidualizowane w oparciu o czynniki specyficzne dla pacjenta i rodziców / opiekunów. Czynniki te obejmują wiek, choroby współistniejące, dostęp do placówek ratownictwa medycznego oraz przeszłe doświadczenie kliniczne pacjenta. Należy także pamiętać o zmienności nasilenia HAE uwzględniając okres choroby jak również, stopień rozwoju choroby i inne czynniki indywidualne dla chorego.</p>



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>Celem leczenia HAE w przypadku dzieci jest zapobieganie śmiertelności, minimalizacja zachorowalności i umożliwienie normalnego dzieciństwa. Decyzje o tym, które ataki leczyć lekami na żądanie, powinny opierać się na celach minimalizacji zachorowalności, zapobiegania śmiertelności i poprawy jakości życia.</p> <p>Do leków uwzględnionych w wytycznych, opisanych jako zalecane/ dopuszczone lub przebadane w leczeniu doraźnego w populacji pediatrycznej należą: Cinryze®, Berinert®, ikatybant, ekalantyd, kwas traneksamowy. Berinert®, został zatwierdzony w leczeniu dzieci w każdym wieku przez FDA. Ponadto do stosowania u młodzieży dostępny jest ekalantyd i rekombinowany C1 INH (Ruconest®). Obie te interwencje mają także zaletę w postaci indywidualizacji dawki w oparciu o masę ciała pacjenta. Jednak wszystkie te terapie mają wspólną cechę. Działają one zapobiegając powstawaniu lub działaniu bradykininy, a tym samym hamują wyzwalanie płynu do tkanki. Żaden z tych środków nie przyspiesza reabsorpcji nagromadzonego płynu odpowiedzialnego za objawy choroby. W związku z tym istnieje główna zaleta leczenia na wczesnym etapie ataku, zanim nagromadzi się duża ilość płynów, co podkreśla znaczenie terapii domowej, gdy tylko jest to możliwe.</p> <p>Członkowie rodziny powinni rozumieć, jakie leki dziecko powinno stosować w leczeniu napadu, gdzie lek jest przechowywany, kiedy będą go stosować, kto będzie je podawał (dom, szkoła lub pracownik służby zdrowia), gdzie będzie podawany (dom, szkoły lub placówki opieki zdrowotnej) oraz w jaki sposób ustalać, czy potrzebują dodatkowej pomocy lub dodatkowego dawkowania leków. Biorąc pod uwagę nieprzewidywalny początek napadów HAE, pacjenci powinni również rozumieć proces uzupełniania leków, aby byli odpowiednio przygotowani na kolejny atak.</p>
[134]	Świat	Spotkanie panelu eksperckiego, podczas 9th C1 Inhibitor Deficiency Workshop w Budapeszcie	2017	<p>Wszystkie przypadki obrzęku kwalifikują się do leczenia doraźnego (dowody na poziomie III).</p> <p>Obrzęki górnych dróg oddechowych należy zawsze leczyć doraźnie tak wcześnie, jak to możliwe, a następnie natychmiast dokonać kontroli w placówce medycznej. Badania kliniczne sugerują, że wcześniejsze leczenie skraca czas trwania napadu i poprawia wyniki leczenia (poziom III). Każdy pacjent z HAE powinien być objęty terapią domową i podlegać szkoleniu w zakresie samodzielnego podania leku/ podania go przez opiekuna (poziom dowodów I).</p> <p>Obecnie plazmopochodny C1-INH, rekombinowany C1-INH i ekalantyd (dzieci w wieku 12 lat i więcej; w Europie i USA plazmopochodny C1-INH (Berinert®) jest zarejestrowany dla wszystkich grup wiekowych) są jedynymi środkami dopuszczonymi do obrotu w leczeniu ostrych ataków HAE u dzieci.</p> <p>Ważnym elementem terapii ataków HAE jest możliwość samodzielnego zastosowania leczenia. Jedną z wielu korzyści terapii podawanej we własnym zakresie jest bowiem większa swoboda prowadzenia normalnego życia domowego i edukacji, jak również w podróży, prowadząca do poprawy ogólnej jakości życia.</p> <p><b>Poziomy dowodów</b></p> <p>I: Dowody uzyskane z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego randomizowanego badania z grupą kontrolną.</p> <p>II-1: Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji.</p> <p>II-2: Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka lub grupy badawczej.</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>II-3: Dowody uzyskane z wielu szeregów czasowych z interwencją lub bez. Dramatyczne wyniki w niekontrolowanych próbach można również uznać za tego typu dowody.</p> <p>III: Opinie szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe, sprawozdania z posiedzeń komisji eksperckich.</p>
[135]	Europa	<i>European Society for Immunodeficiencies i European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases</i>	2020	<p>Terapia uzupełniająca C1-INH jest obecnie dostępna w kilku postaciach i podawana profilaktycznie (Cinryze®) jak i stosowana w leczeniu ostrych ataków, w szczególności w obrębie twarzy, brzucha i krtani (Berinert®), w postaci rekombinowanego C1-INH (Ruconest®) oraz podawany podskórnym C1-INH, który jest stosowany w rutynowej profilaktyce u młodzieży i dorosłych (Haegarda®).</p> <p>Alternatywy dla C1-INH w terapii doraźnej obejmują ikatybant (Firazyr®, antagonistę receptora bradykininy B2) i ekalantyd (Kalbitor®, dostępny w USA). Lanadelumab (Takhzyro®) to przeciwciało monoklonalne przeciwko kalikreinie, które w 2018 roku uzyskało aprobatę do profilaktycznego leczenia HAE i zostało zatwierdzone przez <i>National Institute of Clinical Excellence</i> w 2019 roku.</p> <p>Kwas traneksamowy, androgeny, osocze świeżo mrożone i osocze traktowane detergentem rozpuszczalnikowym były historycznie stosowane w leczeniu HAE; jednak ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leki te nie są już zalecane, chyba że w ostateczności, jeśli nie ma lepszego wyboru.</p>
[137]	Francja	Panel ekspertów	2015	<p><b>Poważny atak HAE</b></p> <p>W przypadku poważnego ataku należy jak najszybciej zastosować swoiste leczenie - im wcześniej zostanie ono podane, tym jest skuteczniejsze. Kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, ani epinefryna nie stanowią skutecznych metod leczenia ataku HAE, a intubacja powinna być brana pod uwagę jedynie w przypadku zajęcia górnych dróg oddechowych. W ciężkim ataku nie zaleca się stosowania kwasu traneksamowego ani leczenia nieswoistego.</p> <p>Leczenie można przeprowadzić w domu, jeśli pacjent i/lub jego otoczenie zostali przeszkoleni w zakresie podania leków. Pacjenta nie należy zostawiać samego, zwłaszcza jeśli atak dotyczy to górnych dróg oddechowych. Ikatybant (Firazyr®, 30 mg podskórnym) lub koncentrat C1-INH (Bérinert®, 20 U/kg, dożylnie) mogą być podawane samodzielnie lub przez przeszkoloną osobę trzecią.</p> <p>W przypadku objęcia atakiem górnych dróg oddechowych należy jak najszybciej zastosować określone leczenie (Firazyr® lub Bérinert®) i monitorować pacjenta co najmniej 6 godzin w środowisku szpitalnym (ryzyko odbicia). Nie jest konieczne wykonywanie badania laryngologicznego, ponieważ może to pogłębić objawy ataku. W przypadku niewydolności oddechowej III stopnia (utrata przytomności, zatrzymanie krążenia i oddechu) intubacja nie jest zalecana, a konikotomia lub tracheotomia powinny być wykonywane przez doświadczonego lekarza. Skuteczność leczenia należy ocenić w ciągu godziny od podania leku - jego nieskuteczność określa postęp ataku po wyeliminowaniu innej etiologii lub powikłania. W przypadku udowodnionej nieskuteczności (i 1 godzinę po wstrzyknięciu pierwszego leku) zaleca się wstrzyknięcie produktu Firazyr®, jeśli najpierw użyto Bérinert®, a w przypadku braku jego dostępności – kolejną dawkę Berinert® (20 U/kg). Jeśli Firazyr® został podany jako pierwszy, zalecany lek II rzutu stanowi Bérinert® (20 U/kg), a w przypadku jego braku konieczne jest odczekanie 6 godzin przed kolejnym wstrzyknięciem ikatybantu (nie jest wskazane podawanie go więcej niż 3 razy w ciągu 24 godzin).</p>

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p><u>Łagodny atak HAE</u></p> <p>Napady łagodne ustępują samoistnie w ciągu 2–5 dni . Zalecne jest powstrzymanie się od ich leczenia lub przyjmowanie kwasu traneksamowego (Exacyl®, 1 do 2 g doustnie co 6 godzin przez 24 godziny), w przypadku braku przeciwwskazań. Ten wybór pozostawia się pacjentowi.</p>

FFP - świeże mrożone osocze (ang. *fresh frozen plasma*); SDP – osocze traktowane detergentem rozpuszczalnikowym (ang. *solvent detergent treated plasma*); ++ - umiarkowana skuteczność; +++ - doskonała skuteczność; MASP - proteaza serynowa związana z mannozą (ang. *mannose-associated serine protease*) ; PTT - częściowy czas tromboplastynowy (ang. *partial thromboplastin time*); j. – jednostka; j.-jednostka; m.c.- masa ciała; FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) ; ^- dane aktualne na rok wydania wytycznych (2013);

## Podsumowanie rekomendacji wytycznych praktyki klinicznej

W leczeniu ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w wytycznych klinicznych, zalecana jest **dożylna substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH)**. Może być ona przeprowadzona poprzez podanie preparatów osoczopochodnych (produkty lecznicze Berinert® oraz Cinryze®) lub **rekombinowanych C1-INH (konestat alfa, produkt leczniczy Ruconest®)**. **Co szczególnie ważne, są to rekomendacje podawane nie tylko w zaleceniach światowych, ale także w wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134], [135], [137]. Należy również zwrócić uwagę, iż w wytycznych australijskich zastosowanie C1-INH rekomendowane jest w przypadku obrzęków o dużym nasileniu, a także m.in. w obszarze krtani/ dróg oddechowych, jak również powodujących znaczny dyskomfort i zaburzenie funkcji ataków w obrębie brzucha. Substytucja inhibitora esterazy C1 rekomendowana jest również do leczenia ataków HAE u kobiet w okresie ciąży [76].** W zaleceniach amerykańskich i opinii międzynarodowego zespołu ekspertów podkreślony został dodatkowo aspekt profilu bezpieczeństwa wymienionych substancji – ich stosowanie rzadko skutkować może anafilaksją, a w przypadku preparatów osoczopochodnych teoretycznie także przeniesieniem czynnika zakaźnego [71], [73], [106].

Drugą z wymienianych opcji terapeutycznych, zalecanych do użycia w epizodzie HAE, stanowi zastosowanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (ikatybant, produkt leczniczy Firazyr®). Są one podawane podskórnym w dawce jednorazowej 30 mg, w postaci gotowego roztworu (ampułkostrzykawką) [26], [68], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [135], [137]. Należy również zwrócić uwagę, iż w związku ze stosowaniem tej substancji często obserwowane są reakcje w miejscu podania, choć możliwe jest także przeniesienie czynnika zakaźnego lub nasilenie ataku [71], [73], [106].

W wytycznych klinicznych, w celu zahamowania ataków ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, wymieniane są również produkty lecznicze blokujące kalikreiny, zawierające ekalantyd. Jest to jednak substancja obecnie dostępna jedynie w USA [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [77], [106], [108], [135]. Należy również zwrócić uwagę, iż w związku ze stosowaniem tej substancji często obserwowane jest przedłużenie częściowego czasu trombolastynowego (ang. *partial thromboplastin time*, PTT), a niezbyt często anafilaksja [71], [73].

Opcją terapeutyczną wymienianą dodatkowo w wytycznych japońskich, brytyjskich, amerykańskich, francuskich oraz niemieckich jest zastosowanie kwasu traneksamowego w dawce 15 mg/ kg masy ciała. Jego podanie rekomendowane jest w przypadku obrzęków obejmujących tkankę podskórną (w tym w obszarze twarzy i szyjki macicy), a także obrzęków brzusznych i łagodnych ataków HAE. Jednak w ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, rekomendowana jest

**substytucja C1-INH** (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie) [72], [107], [108], [133], [137].

W przypadku braku dostępności wymienionych opcji farmakologicznych wytyczne praktyki klinicznej przewidują zastosowanie świeżego mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) lub osocze traktowane detergentem rozpuszczalnikowym (ang. *solvent detergent treated plasma*, SDP). Należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie pierwszej z wymienionych substancji rekomendowane jest między innymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przy czym zalecane jest w tym przypadku szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B [26], [68], [69], [70], [74], [77], [106], [108]. Z kolei międzynarodowe zalecenia zespołu ekspertów jako opcję preferowaną wymieniają SDP, co związane jest właśnie z zagrożeniem infekcją wirusową w wyniku podania FFP [26], [74]. Należy jednak zwrócić także uwagę, iż zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2020 roku są to metody leczenia historyczne, obecnie niezalecane, poza szczególnymi przypadkami kiedy brak jest możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych [135].

Dodatkową opcją farmakologiczną wymienianą w zaleceniach międzynarodowego zespołu ekspertów, jak również wytycznych brytyjskich dotyczącą chorych przyjmujących profilaktyczną terapię androgenami lub lekami antyfibrynolitycznymi jest podwojenie dawki przyjmowanych preparatów w momencie wystąpienia pierwszych objawów ataku choroby lub objawów zwiastujących [26], [107].

Warto zwrócić jednak także uwagę, iż w wytycznych niemieckich zarówno leki androgenowe, jak i kwas traneksamowy wymieniane są jako środki nieskuteczne w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem C1-INH. Dodatkowo, w jako leki w przypadku których brak jest udowodnionej skuteczności wymieniane są adrenalina i jej pochodne oraz kortykosteroidy [108].

Ponadto, w przypadku postępującego obrzęku krtani rekomendowane jest rozważenie przeprowadzenia intubacji lub tracheotomii na wczesnym etapie ataku [26], [74], [75], [76].

Ważnym aspektem leczenia epizodów HAE, na który zwracają uwagę autorzy wytycznych praktyki klinicznej, jest również **jego możliwie wczesne rozpoczęcie**, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych. **Dlatego też, rekomendowane jest przeszkolenie pacjentów podawaniu leku. Samodzielne podawanie preparatów przerywających jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych. Warto także zwrócić uwagę, iż możliwość samodzielnego podania leku w przypadku wystąpienia ataku choroby wiąże się ze znaczącą poprawą jakości życia pacjentów** [26], [68], [69], [70], [71], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134], [137]. Pacjenci powinni jednak zasięgnąć pomocy specjalistów w przypadku, jeśli objawy napadu są nietypowe, ich reakcja na samodzielne leczenie jest niewystarczająca lub gdy napad obejmuje drogi oddechowe [71], [73]. W obrzękach tkanek powierzchniowych, w obszarach innych niż twarz i szyja, rozważyć można jednak także

rozwiązanie określane oczekiwaniem i obserwacją (możliwość samoistnego ustąpienia obrzęku) [26], [76]. Z kolei według wytycznych amerykańskich decyzje o tym, które ataki leczyć farmakologicznie, powinny opierać się na celach minimalizacji powikłań, zapobieganiu śmiertelności i poprawie jakości życia chorych, w przeciwieństwie do arbitralnego rozróżnienia na podstawie lokalizacji. Wszystkie ataki, niezależnie od lokalizacji, należy rozważyć do leczenia, gdy tylko zostaną wyraźnie rozpoznane [71], [73]. Z kolei według wytycznych australijskich w przypadku obrzęku obejmującego tkankę podskórną powodujące jedynie łagodny lub umiarkowany dyskomfort oraz ewentualnie niewielkie zaburzenia normalnych funkcji mogą nie wymagać leczenia; jeżeli jest ono konieczne zastosować można leczenie objawowe [79].

Zaleca się również zadbać, aby pacjenci dysponowali danym lekiem w dawce, która zapewnia pełne leczenie minimum dwóch ataków choroby [68], [71], [73], [74], [75], [133].

Należy podkreślić, iż **opcje terapeutyczne rekomendowane w populacji pediatrycznej są generalnie analogiczne z zalecanymi do stosowania w leczeniu ataków HAE u osób dorosłych, przy czym opcję preferowaną według niektórych wytycznych klinicznych stanowi substytucja C1-INH** [26], [68], [69], [70], [71], [73], [75], [76], [106], [108], [133], [134].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Alergologicznego istotną częścią terapii ataków HAE w populacji pediatrycznej jest nauka samoiniekcji przyjmowanego preparatu [68].

Istotną częścią terapii napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego jest również leczenie uzupełniające, które obejmuje: leki analgetyczne, antyśpazmolytyczne, przeciwwymiotne oraz wlewy płynów izotonicznych, jak również opieka wspomagająca [26], [68], [77]. Należy zwrócić jednak uwagę, iż środki te nie wpływają na wynik ataku i nie zastępują wczesnej interwencji farmakologicznej [26]. Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych Światowej Organizacji Alergii oraz Europejskiej Agencji Alergologii i Immunologii Klinicznej nie jest rekomendowane stosowanie doustnych leków przeciwfibrynolitycznych [74], [75].

**Podsumowując, w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), zalecane są następujące opcje terapeutyczne** [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134], [135], [137]:

- **substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - preparaty osoczopochodne C1-INH (Berinert®, Cinryze®) lub rekombinowane C1-INH (Ruconest®); podawane są dożylnie, w dawce przeliczanej na 1 kg masy ciała,**
- **podanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (B2) - antagonisty receptora bradykininowego (Firazyr®); podawane podskórnym w dawce jednorazowej 30 mg, w postaci gotowego roztworu (ampułkostrzykawka),**

- **podanie produktów leczniczych blokujących kalikreiny (nieдоступny obecnie w Polsce ekalantyd),**
- **kwasy traneksamowy w dawce 15 mg/ kg masy ciała - jego podanie rekomendowane jest w przypadku obrzęków obejmujących tkankę podskórną (w tym w obszarze twarzy i szyjki macicy), a także obrzęków brzusznych (jednak w ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, rekomendowana jest substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie),**
- **świeżego mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) lub osocza traktowanego detergentem rozpuszczalnikowym (ang. *solvent detergent treated plasma*, SDP); należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie pierwszej z wymienionych substancji rekomendowane jest między innymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przy czym zalecane jest w tym przypadku szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B; z kolei międzynarodowe zalecenia zespołu ekspertów jako opcję preferowaną wymieniają SDP, co związane jest właśnie z zagrożeniem infekcją wirusową w wyniku podania FFP; zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2020 roku są to metody leczenia historyczne, obecnie niezalecane, poza szczególnymi przypadkami kiedy brak jest możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych,**
- **w przypadku chorych przyjmujących profilaktyczną terapię androgenami anabolicznymi lub antyfibrynolitycznymi jest podwojenie dawki przyjmowanych preparatów w momencie wystąpienia pierwszych objawów ataku choroby lub objawów zwiastujących.**

Ważnym aspektem leczenia epizodów HAE, na który zwracają uwagę autorzy wytycznych praktyki klinicznej, jest również jego możliwie wczesne rozpoczęcie, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych. Dlatego też, rekomendowane jest przeszkolenie pacjentów podawaniu leku. Samodzielne podawanie preparatów przerywających jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych. Warto także zwrócić uwagę, iż możliwość samodzielnego podania leku w przypadku wystąpienia ataku choroby wiąże się ze znaczącą poprawą jakości życia pacjentów [26], [68], [69], [70], [71], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134].

### 3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW

W kontekście potrzeb pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podkreślić należy przede wszystkim wagę wczesnego podania odpowiednich leków, pozwalających na zahamowanie lub spowolnienie objawów epizodu HAE. Rozpoczęte wcześniej leczenie daje dodatkowo lepsze efekty terapeutycznie nie tylko w zakresie redukcji nasilenia objawów, ale również szybkości ich ustępowania. Możliwość taką daje podawanie leku samodzielnie przez chorego lub członka rodziny (po ich odpowiednim przeszkoleniu) [28]. Kwestia ta podkreślana jest także w wytycznych praktyki klinicznej, zarówno światowych, jak i wydanych przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne, gdzie, poza szybkością oraz poziomem redukcji nasilenia objaw, uwaga zwrócona została na również na fakt, iż samodzielne zastosowanie leku przez pacjenta zmniejsza ryzyko zagrożeń zdrowotnych wywołanych przez napad choroby [26], [68], [69], [70], [71], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107]. Dążenie do możliwości samodzielnej kontroli objawów choroby, jako istotny cel terapii HAE podkreślona została także w wytycznych klinicznych wydanych przez Światową Organizację Alergii oraz Europejską Akademię Alergii i Immunologii Klinicznej. Zwrócono w nich również uwagę, iż zastosowanie tego typu rozwiązań pozwala pacjentom na możliwie pełną realizację swojego potencjału w zakresie edukacji, pracy zawodowej oraz relacji społecznych [74], [75]. Dlatego też, kluczowy jest dostęp do produktów leczniczych umożliwiających nie tylko samodzielne podanie, ale także wykonanie tej czynności w sposób jak najszybszy i najbardziej wygodny, z punktu widzenia pacjenta.

Biorąc pod uwagę jak istotna jest kwestia możliwości skutecznego, samodzielnego, przyjęcia leku hamującego atak choroby niezwykle ważne jest także, aby forma podania leku (konstrukcja zestawu do samodzielnego podania) była możliwie najbardziej przystępna dla pacjenta i minimalizowała ryzyko popełnienia błędu, a w konsekwencji – nieprawidłowej rekonstytucji leku. Niebezpieczeństwo takie (tj. ryzyko utraty próżni w fiolce z proszkiem niezbędnej do transferu rozpuszczalnika) niesie za sobą zastosowanie łącznika Mix2Vial® [90]. Dlatego też, ważny jest dostęp do produktów leczniczych wykorzystujących inne rozwiązania, minimalizujących tym samym ryzyko nieprawidłowej rekonstytucji C1-INH.

Dodatkowo, istotnym aspektem związanym ze stosowaniem leków, szczególnie podawanych ratunkowo, w przypadkach nagłych, takich jak ataki HAE, jest ich dostępność. Jak wspomniano powyżej, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowane jest, aby chorzy mieli możliwość zastosowania przyjmowanych leków samodzielnie. Dodatkowo, zalecane jest także, aby pacjenci dysponowali danym lekiem w dawce, która zapewnia pełne leczenie minimum dwóch ataków choroby [68], [71], [73], [74], [75]. Przewagę mają więc w tym przypadku produkty w relatywnie mniejszym stopniu zagrożone niedostępnością, a zatem wytwarzane niezależnie od osiągalności składników pochodzenia ludzkiego (np. osocza), których przykład stanowią leki oparte na substancjach rekombinowanych. Mają one pochodzenie odzwierzęce, a jednocześnie, dzięki odpowiedniej modyfikacji genetycznej zwierząt, charakteryzują się właściwościami i strukturą analogiczną do wytwarzanych w organizmie ludzkim [1], [89]. Dostęp do tego typu preparatów stanowi więc niezaspokojoną potrzebę pacjentów z HAE. W kontekście ryzyka braku dostępu do leków osoczopochodnych warto podkreślić,



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



iz produkt leczniczy Berinert® (osoczopochodny inhibitor esterazy C1) znajduje się obecnie (wrzesień 2020) w wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wydanym w dniu 7 września 2020 roku. Dotyczy to produktu leczniczego w dawce 500, jak i 1 500 j./ml [114].

W kontekście wykorzystywania produktów leczniczych wytwarzanych w oparciu o produkty pochodzenia ludzkiego (w tym osocze krwi) podkreślić należy także, iż pomimo wysokich standardów bezpieczeństwa zachowywanych przy ich produkcji nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu tego typu leku [78]. Problem potencjalnego przeniesienia wirusów i prionów podczas zastosowania leków osoczopochodnych podkreślony został również w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Prezes AOTMiT zaznaczył również, iż jest to ryzyko, które nie występuje w przypadku leków rekombinowanych, o pochodzeniu odzwierzęcym [62]. Dostęp do tego typu preparatów stanowi więc niezaspokojoną potrzebę pacjentów.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż Ruconest® był w Polsce refundowany do dnia 1.09.2020. W związku z zakończeniem jego refundacji obecnie brak jest w Polsce finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego rekombinowany C1-INH, co stanowi istotną, niezaspokojoną potrzebę pacjentów. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których produkt ten był wcześniej stosowany z powodzeniem w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem C1.

Jak wspomniano we wcześniejszych częściach niniejszej analizy, u przeważającej części chorych dziedziczny obrzęk naczynioruchowy objawia się po raz pierwszy w 1.-2. dekadzie życia. Jest to więc przed lub na początkowym etapie wieku rozrodczego, co w kontekście omawianego schorzenia ważne jest szczególnie w przypadku kobiet. Okres ciąży, w tym związane z nim zmiany hormonalne, stanowią bowiem czas podwyższonego ryzyka wystąpienia epizodu choroby. Jest to związane również z koniecznością odstawienia leków przyjmowanych profilaktycznie już przed momentem zapłodnienia, a następnie na cały okres trwania ciąży. Dlatego też, u w przypadku kobiet ciężarnych zalecane jest wprowadzenie do strategii terapeutycznej leków do samodzielnego podawania [27], [28]. Dostęp do nich jest więc kluczowy i stanowi istotną potrzebę pacjentów.

Należy także zwrócić uwagę, iż najbardziej niebezpiecznym z powikłań omawianego schorzenia jest zamknięcie dróg oddechowych, następujące w wyniku obrzęku gardła i krtani. Zjawisko to stanowi bezpośrednie zagrożenie życia chorych – skutkować może zgonem w mechanizmie anafilaksji, a wskaźnik umieralności w związku z tym powikłaniem osiągać może nawet 33%. Dlatego też, szczególnie ważny jest dostęp do skutecznych leków w formach podania umożliwiających ich jak najszybsze zastosowanie, co pozwala na istotną poprawę bezpieczeństwa oraz jakości życia pacjentów [27], [28].

Warto także zaznaczyć, iż zgodnie z amerykańskimi rekomendacjami praktyki klinicznej dobór leczenia ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego powinno być zindywidualizowane w oparciu o potrzeby każdego pacjenta [71]. Dlatego też, kluczowa jest dostępność możliwie dużej liczby opcji terapeutycznych, pozwalających na indywidualizację strategii terapeutycznej.

#### 4. INTERWENCJA WNISKOWANA

Analizowaną interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie konestatu alfa w postaci dożylniej iniekcji do samodzielnego zastosowania (produkt leczniczy Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora estereazy C1.

Konestat alfa jest rekombinowanym inhibitorem estereazy C1 (rhC1-INH) – jednej ze składowych układu dopełniacza, który otrzymywany jest z mleka transgenicznych królików. Posiadają one gen kodujący ludzki C1-INH, dlatego też konestat alfa charakteryzuje się identyczną sekwencją aminokwasów jak C1-INH człowieka. Inhibitor estereazy C1 odpowiada za regulację początkowych etapów aktywacji układu dopełniacza, układu krzepnięcia, jak również aktywację kalikreiny i plazminy w szlaku fibrynolizy. Należy zwrócić uwagę, iż działanie konestatu alfa na docelowe proteazy (aktywna enzymatycznie składowa C1 dopełniacza, kalikreina, czynnik XIIa i XIa) układu kontaktu i dopełniacza porównywalne jest z obserwowanymi dla C1-INH ludzkiego [1], [61].

Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (2 100 j.) przeznaczony jest do podawania dożylnego (bolus) w warunkach domowych lub innym, dowolnym miejscu (przez samego pacjenta lub osobę bliską/ opiekuna), bez konieczności udziału profesjonalisty (lekarza lub innego pracownika ochrony zdrowia). Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań leku zawiera następujące elementy [1]:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z rozpuszczalnikiem (ang. *water for injection*, WFI)
- 2 złączki do fiolek
- 1 strzykawka
- 1 zestaw do infuzji z przewodem 35 cm i igłą 25G
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 jałowy wacik z włókniny
- 1 plaster samoprzylepny.

Produkt leczniczy Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań charakteryzuje się także łatwością przygotowania i administracji leku, co w efekcie przyczynia się do możliwości szybszego zastosowania preparatu, a tym samym wczesnego zahamowania progresji ataku. Dodatkowo, możliwość

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



samodzielnego podania leku i szybkiego zahamowania ataku może wpłynąć pozytywnie na komfort życia i poczucie bezpieczeństwa pacjentów. Możliwość samodzielnego podania leku szybkiego zahamowania ataku może wpłynąć pozytywnie na komfort życia i poczucie bezpieczeństwa pacjentów. Dodatkowo, wspomniana forma podania leku pozwolić może na zmniejszenie kosztów interwencji medycznej poprzez redukcję czasu przez jaki personel medyczny jest zaangażowany w opiekę nad pacjentem. Ponadto możliwość samodzielnego podania leku pozwala również na redukcję czasu związanego np. z oczekiwaniem na pomoc w placówce medycznej, jak również jest kluczowa w sytuacji utrudnionego dostępu do placówek opieki medycznej (np. na terenach wiejskich lub podczas podwyższonego zagrożenia epidemiologicznego, jak w sytuacji obecnej pandemii Sars-Cov-2).

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa) przeznaczony jest do samodzielnego zastosowania przez pacjentów i/ lub ich opiekunów w momencie wystąpienia ataku HAE. Warto zwrócić uwagę, iż w chwili obecnej, w Polsce stosowany i finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jest produkt leczniczy Berinert®, którego mechanizm działania w zakresie hamowania epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest analogiczny do interwencji wnioskowanej (tj. substytucja inhibitora esterazy C1) oraz który także dopuszczony jest do samodzielnego stosowania. Porównanie najważniejszych cech związanych z formą podania oraz pochodzeniem substancji wykorzystywanych w obu produktach przedstawiono w tabeli poniżej, przy czym dodatkowo zostały one zestawione również z produktem leczniczym Firazyr® (ikatybant), ponieważ podanie ikatybantu, obok substytucji C1-INH, stanowi podstawę leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 w Polsce [Tabela 15] [28].

**Tabela 15. Porównanie interwencji wnioskowanej (Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz dostępnego i stosowanego obecnie w Polsce inhibitora esterazy C1, dopuszczonego do samodzielnego zastosowania przez pacjentów (opracowano na podstawie referencji: [1], [62], [78], [79], [89], [90], [114])**

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Pochodzenie C1-INH	Niebezpieczeństwo przeniesienia czynników zakaźnych (m.in. wirusów i prionów)	Ryzyko zagrożenia brakiem dostępności związane z ograniczoną pulą zasobów ludzkich preparatów krwiopochodnych (w tym osocza ludzkiego)	Podwyższone ryzyko nieprawidłowej rekonstrukcji produktu leczniczego*
<b>Berinert®</b>	Materiał ludzki (produkt osoczopochodny)	Obecne	Obecne	Obecne
<b>Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</b>	Materiał odzwierzęcy (produkt pochodzący z mleka genetycznie rekombinowanych królików)	Brak	Brak	Brak
<b>Firazyr®</b>	Syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5	Brak	Brak	Brak (jednak samodzielnie możliwe jest podanie wyłącznie 1 dawki - kolejne dawki, które mogą konieczne przy tym samym ataku należy

Produkt leczniczy (nazwa handlowa)	Pochodzenie C1-INH	Niebezpieczeństwo przeniesienia czynników zakaźnych (m.in. wirusów i prionów)	Ryzyko zagrożenia brakiem dostępności związane z ograniczoną pulą zasobów ludzkich preparatów krwiopochodnych (w tym osocza ludzkiego)	Podwyższone ryzyko nieprawidłowej rekonstrukcji produktu leczniczego*
	aminokwasów niebiałkogennych			podawać w placówce służby zdrowia)

\*podwyższenie ryzyka wynikające z wykorzystania w zestawie do samodzielnego podania łącznika Mix2Vial®, który posiada znane ryzyko utraty próżni koniecznej do prawidłowej rekonstrukcji leku;

W dniu 28 października 2010 roku Komisja Europejska przyznała firmie Pharming Group N.V. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Ruconest® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do obrotu, ważne na terenie całej Unii Europejskiej [1], [60]. Dopuszczenie to zostało następnie przedłużone w dniu 18 września 2015 roku [1]. Ponadto, w dniu 28 stycznia 2013 roku objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest®, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konstatalem alfa (Ruconest®) zostało pozytywnie zaopiniowane przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [62]. W tym samym dniu wydana została również opinia Rady Przejrzystości przy Prezesie AOTMiT, w której Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”. Jednocześnie Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych, w którym był od refundowany do dnia 1 września 2020 roku [8], [63].

### **Mechanizm działania konstatale alfa [1]**

Białko osocza C1-INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza *in vivo*. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1-INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konstatale alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH. C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza.

Tak jak w przypadku C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konstatale alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny.

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



### **Dawkowanie konestat alfa w analizowanych wskazaniach [1]**

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

#### Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

- Masa ciała do 84 kg - jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.
- Masa ciała 84 kg lub większa - jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.)

- U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej 11 odpowiedzi po upływie 120 minut.
- U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 60 minut.

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

#### Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

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

Objętość do podania (ml) = [masa ciała (kg) x 50 (j./kg)] / 150 (j./ml) = masa ciała (kg) / 3

- masa ciała 84 kg lub większa - u pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

#### Dzieci i młodzież

Ruconest® może być stosowany u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) w takiej samej dawce jak u dorosłych (50 j./kg masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ruconest® u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak jest dostępnych danych klinicznych.

#### Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Ruconest® musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia.

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

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego Ruconest® przed podaniem, przedstawiona została w aneksie do niniejszej analizy [podrozdział 10.1].

### **Skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym (opracowano na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [1]):**

#### Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u pacjentów dorosłych i młodzieży z HAE oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo oraz w czterech badaniach klinicznych prowadzonych metodą próby otwartej. W badaniach tych oceniano dawki w zakresie od jednej fiołki 2100 j. (co 15 odpowiada 18-40 j./kg) do 50 i 100 j./kg.

Skuteczność produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego potwierdzono na podstawie istotnego skrócenia czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów i czasu do wystąpienia minimalnych objawów oraz małej liczby niepowodzeń leczenia.

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki (pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe) z dwóch badań z randomizacją i grupą kontrolną [Tabela 16].

**Tabela 16. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.**

Akronim badania	Zastosowane leczenie (dawka), liczba pacjentów przyjmujących daną dawkę	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, mediana (95% CI) [minuty]	Czas do wystąpienia minimalnych objawów, mediana (95% CI) [minuty]
<b>C1 1205 RCT</b>	Konestat alfa (100 j./kg), n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	Konestat alfa (50 j./kg), n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Roztwór soli fizjologicznej, n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
<b>C1 1304 RCT</b>	Konestat alfa (100 j./kg), n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Roztwór soli fizjologicznej, n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Wyniki badań prowadzonych metodą otwartej próby były zgodne z powyższymi wynikami i stanowią poparcie dla wielokrotnego podawania produktu Ruconest® w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną u 39/41 (95%) pacjentów leczonych produktem Ruconest® objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin.

W badaniu z próbą otwartą w przypadku 146/151 (97%) napadów leczonych jednorazową dawką 50 j./kg objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. Dodatkową dawkę 50 j./kg podano w przypadku 17/168 (10%) napadów.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość ich występowania była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym.

W badaniach klinicznych zaobserwowano jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu produktu Ruconest® były nudności ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  przypadków).

Zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w trakcie przyjmowania Ruconest® przedstawiono w poniższej tabeli (wszystkie obserwowano z częstością  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  przypadków) [Tabela 17].

Tabela 17. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Ruconest®.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
	Zawroty głowy
	Niedoczulica
	Oszłomienie
Zaburzenia ucha i błędnika	Obrzęk ucha
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	Podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
	Dyskomfort w jamie brzusznej
	Zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka

W programie badań klinicznych uczestniczyło 37 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 5 do 17 lat), którzy leczeni byli z powodu 124 ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

Podsumowując, **konestat alfa cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jego refundacja w ramach listy A1 ułatwi dostęp do tej terapii w przypadku pacjentów z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz pozwoli odpowiedzieć na ich niezaspokojone do tej pory potrzeby.**

## 5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej - konestat alfa, Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej.



**Opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej** w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), to [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108], [133], [134], [135], [137]:

- **substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - preparaty osoczo pochodne C1-INH (Berinert®, Cinryze®) lub rekombinowane C1-INH (Ruconest®); podawane są dożylnie, w dawce przeliczanej na 1 kg masy ciała,**
- podanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (B2) - antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr®); podawane podskórnie w dawce jednorazowej 30 mg, w postaci gotowego roztworu (ampułkostrzykawka),
- podanie produktów leczniczych blokujących kalikreiny (nieдоступny obecnie w Polsce ekalantyd),
- kwas traneksamowy w dawce 15 mg/ kg masy ciała - jego podanie rekomendowane jest w przypadku obrzęków obejmujących tkankę podskórną (w tym w obszarze twarzy i szyjki macicy), a także obrzęków brzusznych (jednak w ciężkich przypadkach, których objawy nie ustępują po zastosowaniu samego kwasu traneksamowego, rekomendowana jest substytucja C1-INH (dla osób o masie ciała <50 kg - 500 j.; dla osób o masie ciała >50 kg – 1000-1500 j., dożylnie),
- świeżego mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) lub osocza traktowanego detergentem rozpuszczalnikowym (ang. *solvent detergent treated plasma*, SDP); należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie pierwszej z wymienionych substancji rekomendowane jest między innymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przy czym zalecane jest w tym przypadku szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B; z kolei międzynarodowe zalecenia zespołu ekspertów jako opcję preferowaną wymieniają SDP, co związane jest właśnie z zagrożeniem infekcją wirusową w wyniku podania FFP; zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2020 roku są to metody leczenia historyczne, obecnie niezalecane, poza szczególnymi przypadkami kiedy brak jest możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych,
- w przypadku chorych przyjmujących profilaktyczną terapię androgenami anabolicznymi lub antyfibrynolitycznymi jest podwojenie dawki przyjmowanych preparatów w momencie wystąpienia pierwszych objawów ataku choroby lub objawów zwiastujących.

W pierwszej kolejności spośród potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) wykluczono:

- niezarejestrowane/ niefinansowane ze środków publicznych w Polsce:
  - osoczo pochodny inhibitor esterazy C1 (Cinryze®), który dopuszczony został do stosowania na terenie Unii Europejskiej w dniu 15 czerwca 2011 roku, nie jest jednak dostępny, finansowany ze środków publicznych, ani stosowany w Polsce, co podkreślone zostało również w przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [6], [7], [8], [115],
  - inhibitor kalikreiny - ekalantyd (Kalbitor®) - substancja obecnie dostępna jedynie w USA [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [77];
- leki niezarejestrowane do stosowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym:

- o kwas traneksamowy (Exacyl®) – wskazania do stosowania obejmują: krwawienia spowodowane pierwotną uogólnioną fibrynolizą; krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym; krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku: krwawień z dróg rodnych (spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi oraz występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy), krwawień z przewodu pokarmowego, krwiomoczu z dolnych dróg moczowych (spowodowanego gruczolakiem gruczołu krokowego, nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego, kamicy nerkową lub krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego), krwawień związanych z zabiegami otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków) [6], [7], [8].
- o danazol (Danazol®) – wskazania do stosowania obejmują: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy (lek może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także, jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne) oraz dysplazję włóknisto-torbielowatą gruczołu sutkowego i objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej (lek powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane) [6], [7], [8].

Ponadto, jako potencjalny komparator (technologia opcjonalna) dla produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wykluczono świeżo mrożone osocze, ze względu na sporadyczne zastosowanie oraz mniejszą skuteczność w leczeniu ataków obrzęku w przebiegu analizowanego schorzenia [26], [125]. Świeżo mrożone osocze, zawierające inhibitor C1 esterazy, stosowane było w przeszłości do opanowywania ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, jednak postępowanie to wiąże się z ryzykiem paradoksalnego zaostrzenia objawów obrzęku [124]. Wielu autorów sugeruje, że nie należy podawać świeżo mrożonego osocza w czasie napadu obrzęku, ponieważ znajduje się w nim wiele składników dopełniacza odpowiedzialnych za objawy chorobowe [36], [125]. Ponadto, użycie świeżo mrożonego osocza jest związane z dość dużym ryzykiem przekazania infekcji wirusowej i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęstsze to: pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i hemoliza [4], [62], [68]. Z grona potencjalnych komparatorów odrzucono również zastosowanie osocza traktowanego detergentem rozpuszczalnikowym, pomimo, iż rozwiązanie to oceniane jest przez autorów wytycznych klinicznych jako bardziej bezpieczne w zakresie zagrożenia infekcją wirusową, w porównaniu do podania FFP. Nie jest ono jednak wymieniane w polskich wytycznych praktyki klinicznej [68]. Z kolei w rekomendacjach światowych występuje każdorazowo jako opcja zalecana do zastosowania dopiero w przypadku, kiedy brak jest dostępu lub możliwości zastosowania leczenia farmakologicznego [26], [74].

Pod uwagę jako potencjalne komparatory dla interwencji ocenianej wzięto także pod uwagę dwa preparaty podlegające w ostatnim czasie ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wskazaniu: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1:

- Takhzyro® (lanadelumab) - zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 oraz opinią RP nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 nie zostało uznane za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (wnioskowano o refundację w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” [112], [113]; produkt leczniczy Takhzyro® został także oceniony negatywnie przez AOTMiT oraz Radę Przejrzystości w zakresie finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z dnia 22 czerwca 2020 oraz opinia AOTMiT nr 75/2020 z dnia 1 lipca 2020) [109], [110],
- Winstrol® (stanozolol) - zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 41/2015 oraz opinią Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 nie zostało uznane za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol® w ramach importu docelowego (wskazanie: profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego) [49], [111].

Obydwa z wymienionych produktów leczniczych zostały jednak wykluczone z grona potencjalnych komparatorów, ze względu na negatywną ocenę organów AOTMiT, jak również ze względu na to, iż są one przeznaczone do stosowania w ramach długoterminowej profilaktyki ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1. Jest to zatem wskazanie niezgodne z obecnie wnioskowanym (tj. leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych) [49], [109], [110], [111], [112], [113].

Wyłączając wymienione powyżej opcje terapeutyczne, odrzucone z grona potencjalnych komparatorów, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, jak również wytycznymi światowymi, w pierwszej kolejności, w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, zalecana jest [26], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [106], [107], [108]:

- substytucja inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH) - osoczopochodny C1-INH (produkt leczniczy Berinert®) lub rekombinowany C1-INH (Ruconest®);
- podanie produktów leczniczych blokujących receptory bradykininowe typu 2 (B2) - antagonistę receptora bradykininowego (ikatybant, produkt leczniczy Firazyr®).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku, zarówno Berinert®, jak i Firazyr® są w Polsce finansowane ze środków publicznych (refundacja w ramach lisy A1) [8].

Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji, opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), Berinert® oraz Firazyr® (ikatybant) w analizowanym wskazaniu oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku [1], [8], [78], [79] [Tabela 18].

**Tabela 18. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych Ruconest® kit proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (konestat alfa), Berinert® oraz Firazyr® (ikatybant) w analizowanym wskazaniu [1], [8], [78], [79].**

Produkt leczniczy	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania	Przeciwwskazania	Sposób podania	Wskazania objęte refundacją
<b>Rekombinowany koncentrat inhibitora C1 esterazy (Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)</b>	Uzupełnienie braku/ niedoboru inhibitora C1 esterazy	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.	Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki.  Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Dożylnie (iniekcja)	-
<b>Koncentrat osoczopochodnego inhibitora C1 esterazy (Berinert®)</b>	Uzupełnienie braku/ niedoboru inhibitora C1 esterazy	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE) - leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Dożylnie (iniekcja)	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną. Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).
<b>Ikatybant (Firazyr®)</b>	Antagonista receptora bradykininy typu 2	Objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 2$ lat z niedoborem inhibitora esterazy C1.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Podskórnym (iniekcja z ampułkostrzykawki)	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.*

\*Od 1 lipca 2021 roku refundowane wskazanie dla produktu Firazyr® rozszerzone zostało o populację pediatryczną (od 2 roku życia) [136].

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Na podstawie analizy najważniejszych cech produktów leczniczych Berinert®, Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz Firazyr® wyciągnąć można następujące wnioski:

- wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – doraźne leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 (w tym u osób dorosłych),
- sposób podawania produktów leczniczych Berinert® oraz Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest analogiczny – iniekcja dożylna; oba te produkty są także dostępne w formie zestawów do samodzielnego podania,
- substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Berinert® i Ruconest® kit proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań charakteryzują się analogicznym mechanizmem działania - uzupełnienie braku/ niedoboru inhibitora C1 esterazy.

Warto także zwrócić uwagę, iż wzajemny wybór produktów leczniczych Berinert®, Ruconest® oraz Firazyr® jako komparatorów (interwencji alternatywnych) każdorazowo (zarówno w przypadku oceny produktu leczniczego Firazyr®, jak i Ruconest® w formie nieobejmującej zestawu do samodzielnego podania) uznany został za prawidłowy i zasadny w ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [115], [116].

W Polsce produkt leczniczy Berinert® dostępny jest także w postaci Berinert® 2000 oraz 3000 (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), jednak z uwagi na to, iż nie są one obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu, postaci te nie będą stanowiły komparatora dla ocenianej interwencji (tj. komparator stanowił będzie produkt leczniczy Berinert®, 1 500/ 500 j., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [8], [131] [132].

**Podsumowując, za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 uznano:**

- **inhibitor C1 esterazy (Berinert®, 1 500/ 500 j., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),**
- **ikatybant (Firazyr®).**

**Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach**

## 6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia analizowanych schorzeń, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta,
  - czas potrzebny do częściowego/ całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku,
  - odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów,
  - zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych,
  - ryzyko konieczności zastosowania następnej dawki leków,
  - łatwość rekonstytucji roztworu (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy),
  - łatwość podania produktu leczniczego (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy),
  - ocena ogólnej wygody/ łatwości samodzielnego zastosowania produktu leczniczego,
  - samoocena poziomu niepokoju/ lęku/ poczucia bezpieczeństwa pacjenta towarzyszących podaniu leku (leczeniu ataku choroby) w porównaniu do otrzymania leku podawanego w warunkach ambulatoryjnych.
  - konieczność podania leku ratunkowego,
  - ryzyko wystąpienia nawrotu obrzęku,
  - czas od wystąpienia objawów do podania leku,
  - całkowity czas trwania obrzęku (od momentu wystąpienia objawów do całkowitego ustąpienia objawów po podaniu leku),
  - jakość życia pacjentów.
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ryzyko:
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem,
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych) prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

## 7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRYMI ATAKAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

### 7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚĆI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (konestat alfa) oraz komparatorów (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 przeszukano stronę internetową AOTMiT.

**Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (konestat alfa) oraz komparatorów (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (wrzesień 2020).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Konestat alfa [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [19]	W opinii nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”. Jednocześnie <b>Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych</b> [63].	W rekomendacji nr 9/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. <b>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest konestat alfa, w ramach programu lekowego: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1) konestatem alfa (Ruconest®)</b> [62].
<b>Ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]</b>	Brak opinii [19]	W opinii nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. <b>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy)</b> [92].	W rekomendacji nr 18/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. <b>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml</b> [91].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Ikatybant [komparator]</b>	Brak opinii [19]	<p>W opinii nr 31/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p> <p><b>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Firazyry (ikatybant), ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml, kod EAN: 5909990740635, we wskazaniu: „Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”, 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 [94].</b></p>	<p>W rekomendacji nr 22/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p> <p><b>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyry, ikatybant; roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp.-strz. A 3 ml; kod EAN: 5909990740635 we wskazaniu <b>ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).</b></b></p> <p><b>Prezes zarekomendował ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztów leczenia najtańszym komparatorem, zabezpieczenia całkowitych wydatków płatnika publicznego na finansowanie przedmiotowego leczenia oraz zachowania nadzoru medycznego nad skutkami stosowania terapii [93].</b></p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ^opinia dotyczy produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (tj. produktu w formie innej niż *self administration kit*, zawierającego jednak analogiczną substancję czynną – konestat alfa)

Zidentyfikowano 1 opinię Rady Przejrzystości (RP) oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące konestatu alfa (interwencji wnioskowanej) w analizowanym wskazaniu. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Ruconest® w ramach programu lekowego, uzasadniając swoją opinię jego skutecznością oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, Prezes Agencji podkreślił, iż Ruconest® stanowi bezpieczniejszą i bardziej korzystną ekonomicznie alternatywę dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony [62]. Jednocześnie jednak, Rada Przejrzystości przy Prezesie AOTMiT Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”. Pomimo to, Rada pozytywnie zaopiniowała finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych. Przy czym decyzja ta, ponownie, uzasadniona została w sposób analogiczny jak rekomendacja Prezesa Agencji [63].

Zidentyfikowano 1 opinię Rady Przejrzystości oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące ludzkiego inhibitora esterazy C1 (komparatora) w analizowanym wskazaniu. W obu przypadkach były to opinie pozytywne, a finansowanie produktu leczniczego Berinert® uznane zostało za zasadne [91], [92].



Odnaleziono także 1 opinię Rady Przejrzystości oraz 1 rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące ikatybantu (komparatora) w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr®, a decyzja ta uzasadniona została brakiem poprawy efektywności leczenia i zdrowotności populacji, w której miałyby być zastosowana analizowana interwencja. Jednocześnie jednak, Prezes zarekomendował ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztów leczenia najtańszym komparatorem, zabezpieczenia całkowitych wydatków płatnika publicznego na finansowanie przedmiotowego leczenia oraz zachowania nadzoru medycznego nad skutkami stosowania terapii [93]. Rada Przejrzystości w swojej opinii uznała jednak za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr®. Opinia ta uzasadniona została w głównej mierze korzystnym profilem ekonomicznym analizowanej interwencji [94].

## 7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (konestat alfa) oraz komparatorów (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 20].

**Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana (konestat alfa) oraz komparatory (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (wrzesień 2020).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [11]	-
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [11]	
	ikatybant [komparator]	Brak opinii [11]	
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [12]	-
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [12]	-
	ikatybant [komparator]	Brak było możliwości wydania opinii w zakresie stosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i	8 Lipca 2020

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		starszych) przez <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny [127].	
		<i>Canadian Drug Expert Committee</i> zaleciło umieszczenie ikatybantu na liście produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy [95].	19 Listopad 2014 (Informacja o ostatecznej postaci rekomendacji – 19 grudnia 2014)
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [13]	-
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [13]	-
	ikatybant [komparator]	Brak opinii [13]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Konestat alfa <b>nie został zaakceptowany</b> do stosowania w ramach NHS Scotland, we wskazaniu: <b>leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych</b> [65]	9 września 2011 <sup>^</sup>
		Konestat alfa <b>zaakceptowany został</b> do stosowania w ramach NHS Scotland, we wskazaniu: <b>leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u młodzieży oraz osób dorosłych i młodzieży</b> [64]	Październik 2011 <sup>^</sup> / 6 lipca 2018
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [14]	-
	ikatybant [komparator]	Ikatybant został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland, we wskazaniu: <b>leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych (z niedoborem inhibitora C1-esterazy)</b> [96].	12 marca 2012
Ikatybant został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland, we wskazaniu: <b>leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i dzieci starszych niż 2 lata (z niedoborem inhibitora C1-esterazy)</b> [128]		6 kwietnia 2018	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Konestat alfa <b>zaakceptowany został</b> do stosowania w ramach NHS Wales, we wskazaniu: <b>leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u młodzieży oraz osób dorosłych</b> [66].	2 listopada 2018*
		Konestat alfa <b>analizowany jest</b> do stosowania w ramach NHS Wales, we wskazaniu: <b>leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u dzieci w wieku 2 lat i starszych (ocena w toku)</b> [129]	Data spotkania AWMSG: 10 lutego 2020
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Ludzki inhibitor esterazy C1 (produkt leczniczy Berinert <sup>®</sup> ) <b>zaakceptowany został</b> do stosowania w ramach NHS Wales we wskazaniu: <b>leczenie ostrych epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II</b> [97].	31 lipca 2013 (data ostatniej weryfikacji: 30 września 2016)
	ikatybant [komparator]	Ikatybant (produkt leczniczy Firazyr <sup>®</sup> ) <b>zaakceptowany został</b> do stosowania w ramach NHS Wales we wskazaniu: <b>leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora C1-esterazy</b> [98].	12 czerwca 2018
Haute Autorité de Santé (HAS)	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> umieszczenie produktu leczniczego Ruconest <sup>®</sup> na liście produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych oraz	9 marca 2011 <sup>^</sup>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		pozostałych sług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II) [67].	
		<b>Opinia pozytywna – zastosowanie szpitalne we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych [104].</b>	19 września 2018 <sup>^</sup>
		<b>Opinia pozytywna – zarejestrowanie dodatkowej formy podania produktu leczniczego Ruconest® (tj. Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [105].</b>	22 luty 2019
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> umieszczenie produktu leczniczego Berinert® (500 j.) na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz pozostałych sług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu ( <b>leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II</b> ) [99].	8 lipca 2009
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> umieszczenie nowej postaci (1 500j. vs zaakceptowane poprzednio 500 j.) produktu leczniczego Berinert® na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz pozostałych sług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu: <b>dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II - leczenie oraz przedzabiegowe zapobieganie ostrym atakom</b> [100].	23 września 2015
	ikatybant [komparator]	Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne umieszczenie produktu leczniczego Firazyr®</b> na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz pozostałych sług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu: <b>leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem esterazy C1, u osób dorosłych. Biorąc pod uwagę pilny charakter ataków HAE, Rada uważa, że uzasadnione byłoby udostępnienie preparatu Firazyr® w postaci, która mogłaby być podawana samodzielnie przez pacjentów</b> [102].	29 października 2008
	ikatybant [komparator]	Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> utrzymanie wpisu produktu leczniczego Firazyr® na listę specjalności dopuszczonych do użytku szpitalnego we wskazaniu i dawkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [103].	4 stycznia 2012
	ikatybant [komparator]	Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wpisanie produktu leczniczego Firazyr® do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych jako rozszerzenie wskazania do stosowania „ <b>u dzieci od 2 roku życia i młodzieży w objawowym leczeniu napadów ostrych dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego</b> ” i zgodnie z dawkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu [130].	25 lipca 2018
	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]  ikatybant [komparator]  ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Agencja opublikowała również analizę obejmującą zarówno interwencję wnioskowaną, jak i oba komparatory.  Wykazano w niej, iż: - Berinert®, Firazyr® i Ruconest® charakteryzują się wysoką rzeczywistą korzyścią kliniczną* w poszczególnych zarejestrowanych wskazaniach, - Berinert® oraz Firazyr® zapewniają umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych** w leczeniu dziedzicznych napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, - Ruconest® nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych** w porównaniu z innymi metodami leczenia ostrych napadów HAE, dostępnymi u dorosłych i młodzieży, - wszystkie analizowane produkty lecznicze dopuszczone są do leczenia szpitalnego [101].	Lipiec-wrzesień 2018

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<b>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [17]	-
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [17]	-
	ikatybant [komparator]	Brak opinii [17]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	konestat alfa [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [18]	-
	ludzki inhibitor esterazy C1 [komparator]	Brak opinii [18]	-
	ikatybant [komparator]	Brak opinii [18]	-

^Opinia dotyczy produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (tj. produktu w formie innej niż *self administration kit*, zawierającego jednak analogiczną substancję czynną – konestat alfa); \* opinia dotyczy produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (tj. produktu w formie innej niż *self administration kit*, zawierającego jednak analogiczną substancję czynną – konestat alfa), jak również w formie *self administration kit*; \*rzeczywista korzyść kliniczna produktu leczniczego składa się oceniana jest na podstawie wyników klinicznych oraz ciężkości lecznej choroby, oceniana jest jako wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy był objęty finansowaniem publicznym; \*\*poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych polega na klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia;

Zidentyfikowano negatywną opinię SMC, w której wykorzystanie produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych nie zostało zaakceptowane w ramach NHS Scotland. Rekomendacja ta uzasadniona została faktem, iż podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przekazał do SMC informacji dotyczącej ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu [65]. Odnaleziono jednak także późniejszą, pozytywną opinię *Scottish Medicine Consortium*, w której za zasadne uznano dopuszczenie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa), zarówno w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jak również zestawu do samodzielnego podania, do zastosowania w ramach NHS Scotland (Program Dostępu dla Pacjentów, ang. *Patient Access Scheme*, PAS). Opinia ta uzasadniona została faktem, iż substancja czynna zawarta w Ruconest® charakteryzowała się wysoką skutecznością – zastosowanie konestatu alfa wiązało się ze znacznie krótszym czasem do ustąpienia objawów napadu HAE w porównaniu z placebo w kontrolowanych badaniach III fazy [64]. Stosowanie produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych oraz młodzieży zostało także pozytywnie zaopiniowane przez *All Wales Medicines Strategy Group* (użycie w ramach Walijskiego Programu Dostępu dla Pacjentów, ang. *Wales Patient Access Scheme*, WPAS) [66]. Także Rada Przejrzystości *Haute Autorité de Santé*, w roku 2011, wydała opinię rekomendującą włączenie produktu leczniczego Ruconest® na listę preparatów przeznaczonych do stosowania w warunkach szpitalnych oraz innych formach publicznej opieki zdrowotnej w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego [67]. Zastosowanie konestatu alfa w leczeniu ostrych ataków HAE u dorosłych zostało również zaopiniowane

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



pozytywnie w roku 2018, a rok później dodana do obecnie stosowanych interwencji została także forma produktu leczniczego Ruconest® w postaci do samodzielnego podania (*self administration kit*) [104], [105].

Jak do tej pory (wrzesień 2020) następujące agencje oceny technologii medycznych nie wydały opinii dotyczących konstatu alfa we wskazaniu leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, The National Institute for Health and Clinical Excellence, Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* [11], [12], [13], [17], [18].

Odnaleziono rekomendacje 3 światowych agencji HTA odnoszące się do zastosowania ludzkiego inhibitora esterazy C1. *All Wales Medicines Strategy Group* wydała pozytywną opinię dotyczącą zastosowania produktu leczniczego Berinert®, który zaakceptowany został do stosowania w ramach NHS Wales (w ramach PAS) we wskazaniu: leczenie ostrych epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II [97]. Za zasadne umieszczenie produktu leczniczego Berinert® (500 j.) na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz w ramach pozostałych usług publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II) uznała także Rada Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* [99]. Dodatkowo, w późniejszej decyzji analogiczna, pozytywna opinia wydana została dla tego samego produktu leczniczego w dawce 1 500 j. [100].

Jak do tej pory (wrzesień 2020) następujące agencje oceny technologii medycznych nie wydały opinii dotyczących zastosowania ludzkiego inhibitora esterazy C1 we wskazaniu: leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicine Consortium, The National Institute for Health and Clinical Excellence, Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* [11], [12], [13], [14], [17], [18].

Zidentyfikowano również opinie 4 światowych agencji HTA odnoszące się do zastosowania ikatybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu. Opinię pozytywną, rekomendującą umieszczenie ikatybantu na liście produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy wydała *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* przy czym w rekomendacji tej postawiono dodatkowe warunki obejmujące ograniczenie produktu do pojedynczej dawki do samodzielnego podawania, przepisywane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu HAE oraz obniżenie ceny produktu [95]. Ikatybant został także zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland oraz NHS Wales (w obu przypadkach w ramach PAS), we wskazaniu: leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, a także młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z niedoborem inhibitora C1-esterazy [96], [98], [128]. Zastosowanie ikatybantu (produkt

leczniczy Firazyr®) zostało również ocenione pozytywnie przez Radę Przejrzystości *Haute Autorité de Santé*, która uznała za zasadne umieszczenie go na liście leków dopuszczonych do stosowania warunkach szpitalnych oraz pozostałych służ publicznej ochrony zdrowia we wskazaniu: leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem esterazy C1, u osób dorosłych, a także u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Co szczególnie ważne, biorąc pod uwagę nagły charakter ataków HAE, uznano, iż uzasadnione byłoby udostępnienie preparatu Firazyr® w postaci, która mogłaby być podawana samodzielnie przez pacjentów [102], [130]. Wspomniana rekomendacja wydana została w roku 2008, a następnie przedłużona w roku 2012 [103].

Jak do tej pory (wrzesień 2020) następujące agencje oceny technologii medycznych nie wydały opinii dotyczących zastosowania ikatybantu we wskazaniu: leczenie ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, The National Institute for Health and Clinical Excellence, Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* [11], [14], [17], [18]. Ponadto, agencja *Haute Autorité de Santé* opublikowała również analizę obejmującą zarówno interwencję wnioskowaną, jak i oba komparatory. Wykazano w niej, iż wszystkie z nich charakteryzują się wysoką rzeczywistą korzyścią kliniczną w poszczególnych zarejestrowanych wskazaniach. Zaobserwowano również, iż Berinert® oraz Firazyr® zapewniają umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych (ocena w porównaniu do leczenia standardowego) w leczeniu dziedzicznych napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych. Jednocześnie jednak, zastosowanie produktu leczniczego Ruconest® nie wiązało się z poprawą rzeczywistych korzyści klinicznych, w porównaniu z innymi metodami leczenia ostrych napadów HAE, dostępnymi u dorosłych i młodzieży [101].

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- [2] Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. Pol. Merk. Lek. 2008;XXV(145):90-93.
- [3] Obtulowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie. Alergologia Immunologia. 2007;4(3-4): 70-73.
- [4] Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. Pol. Merk. Lek. 2008;145: 94-96.
- [5] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58>. (wrzesień 2020).
- [6] <https://indeks24.pl>. (wrzesień 2020).
- [7] <http://www.sluzbazdrowia.com.pl>. (wrzesień 2020).
- [8] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> (wrzesień 2020).
- [9] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (wrzesień 2020).
- [10] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (sierpień 2021).
- [11] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. (wrzesień 2020)
- [12] <https://www.cadth.ca>. (wrzesień 2020).
- [13] <https://www.nice.org.uk>. (wrzesień 2020).
- [14] <https://www.scottishmedicines.org.uk>. (wrzesień 2020).
- [15] <http://www.awmsg.org>. (wrzesień 2020).
- [16] <https://www.has-sante.fr>. (wrzesień 2020).
- [17] <https://www.g-ba.de>. (wrzesień 2020).
- [18] <https://www.sbu.se>. (wrzesień 2020).
- [19] <http://bipold.aotm.gov.pl/>. (wrzesień 2020).
- [20] Obtulowicz K. Rozpoznanie alergicznego i niealergicznego obrzęku naczynioruchowego. Alergia Astma Immunologia.2008;13(2):45-49.
- [21] <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/60734,obrzek-naczynioruchowy> (wrzesień 2020).
- [22] Łukowska-Smorawska K, Samochocki, Z. Wrodzony obrzęk naczyniowy. Alergoprofil 2014;10(4):45-50.
- [23] Bork K., Wolff K., Hardt J. i wsp. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors and therapy. JACI. 2009;124:129-134.
- [24] Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am. J. Med. 2006;119(3):267-274.
- [25] Visy B., Fust G., Bygum A., i wsp. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Helicobacter. 2007;12(3):251-257.
- [26] Bowen T., Cicardi M., Farkas H., i wsp. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2010, 6(1): 24.
- [27] Szczeklik A., Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2017. ISBN 978-83-7430-517-4.
- [28] Piotrowicz-Wójcik K, Stobiecki M, Obtulowicz K i wsp. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 inhibitora. Alergia Astma Immunologia 2018;23 (4): 199-204.
- [29] Obtulowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Alergia, choroby alergiczne, astma. tom 2. W: Fal A. (red). Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna. 2011:313-320.

- [30] Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K.E., i wsp. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(3): 51–131.
- [31] Obtulowicz K, Porębski G., Bilo B. i wsp. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *Alergia Astma Immunologia.* 2008;13(2):91-99.
- [32] Obtulowicz K., Porębski G., Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. *Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. Alergologia Immunologia.* 2009; 6: 115-117.
- [33] Lumry W.R, Castaldo A.J., Vernon M.K., i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:407–414.
- [34] Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Jacobsen T. i wsp. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390-394.
- [35] Zilberberg M.D., Jacobsen T., Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc.* 2010, 31: 511-519.
- [36] Gompels M.M., Lock R.J., Abinum M., i wsp. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005;139:379–394.
- [37] Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010;104: 211–214.
- [38] Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:925861.
- [39] Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):29.
- [40] <https://www.healthline.com/health/hereditary-angioedema/monitoring-triggers#6> (wrzesień 2020).
- [41] Schöffl C, Wiednig M, Koch L i wsp. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2019;17(4):416-423.
- [42] Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF i wsp. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2014;35(2):185–190.
- [43] Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP i wsp.. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10(1):11.
- [44] Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E i wsp. Hereditary Angioedema in Greece: The First Results of the Greek Hereditary Angioedema Registry. *International Archives of Allergy and Immunology* 2014;164(4):326–332.
- [45] Rijavec M, Korošec P, Šilar M i wsp. Hereditary Angioedema Nationwide Study in Slovenia Reveals Four Novel Mutations in SERPING1 Gene. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e56712.
- [46] Coovadia KM, Chothia MY, Baker SG i wsp. Hereditary angio-oedema in the western Cape province, South Africa. *South African Medical Journal.* 2018;108(4):283-290.
- [47] Bernstein J.A., Cremonesi P., Hoffmann T.K., Hollingsworth J.: Obrzęk naczynioruchowy na oddziale ratunkowym – praktyczny przewodnik po diagnostyce różnicowej i leczeniu. *Med. Prakt.*, 2018; 7-8: 37–49. <https://www.mp.pl/ratownictwo/wytyczne/191368,obrzek-naczynio-ruchowy-naoddziale-ratunkowym> (wrzesień 2020).
- [48] Ishoo E, Shah UK, Grillone GA i wsp. Predicting airway risk in angioedema: Staging system based on presentation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1999;121(3):263–268.
- [49] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/061/REK/RP\\_41\\_2015\\_Winstrol.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf) (wrzesień 2020)
- [50] Stobiecki M., Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy-kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przegląd Lekarski.* 2016;73(12):797-801. <https://docplayer.pl/66538093-Nabyty-obrzek-naczynioruchowy-kliniczna-charakterystyka-chorych-diagnozowanych-w-kierunku-nabytego-niedoboru-c1-inhibitora-w-latach.html> (wrzesień 2020)
- [51] Orphanet - Hereditary angioedema. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=91378](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=91378) (wrzesień 2020).
- [52] [https://www.researchandmarkets.com/reports/4401831/hereditary-angioedema-market-insights?utm\\_source=dynamic&utm\\_medium=BW&utm\\_code=4q3kgq&utm\\_campaign=1412134++Worldwide+Hereditary+Angioedema+Industry+to+2030++Insights%2c+Epidemiology+and+Market+Forecast&utm\\_exec=jamu273bwd](https://www.researchandmarkets.com/reports/4401831/hereditary-angioedema-market-insights?utm_source=dynamic&utm_medium=BW&utm_code=4q3kgq&utm_campaign=1412134++Worldwide+Hereditary+Angioedema+Industry+to+2030++Insights%2c+Epidemiology+and+Market+Forecast&utm_exec=jamu273bwd) (wrzesień 2020)



- [53] <https://apnews.com/3b7da99717c545b78e3a6183cd7fbfee>. (wrzesień 2020).
- [54] Lumry WR. Hereditary Angioedema: The Economics of Treatment of an Orphan Disease. *Frontiers in Medicine*. 2018;5.
- [55] [https://www.haekonferencja.pl/download/ONEPAGER\\_HAE\\_Takeda.pdf](https://www.haekonferencja.pl/download/ONEPAGER_HAE_Takeda.pdf). (wrzesień 2020).
- [56] <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (wrzesień 2020).
- [57] <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka>. (wrzesień 2020).
- [58] Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(4):314-320.
- [59] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020\\_takhzyro\\_hae\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020_takhzyro_hae_bip.pdf). (wrzesień 2020)
- [60] EMA. Public summary of opinion on orphan designation recombinant human C1-inhibitor for the treatment of angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. 15 November 2010.
- [61] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4988>. (wrzesień 2020).
- [62] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/114/SRP/U\\_3\\_38\\_130128\\_stanowisko\\_19\\_Ruconest\(konestatalfa\)\\_obrzek.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/114/SRP/U_3_38_130128_stanowisko_19_Ruconest(konestatalfa)_obrzek.pdf) (wrzesień 2020).
- [63] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/114/REK/RP\\_9\\_2013\\_Ruconest.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/114/REK/RP_9_2013_Ruconest.pdf). (wrzesień 2020).
- [64] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3647/conestat-alfa-ruconest-final-20180808-for-website.pdf>. (wrzesień 2020).
- [65] [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1499/conestat\\_alfa\\_ruconest\\_non\\_submission\\_final\\_september\\_2011\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1499/conestat_alfa_ruconest_non_submission_final_september_2011_for_website.pdf). (wrzesień 2020)
- [66] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/conestat-alfa-ruconest/> (wrzesień 2020)
- [67] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/ruconest\\_ct\\_9842.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/ruconest_ct_9842.pdf). (wrzesień 2020).
- [68] Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. 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. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120.
- [69] Betschel S, Badiou J, Binkley K i wsp. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *All Asth Clin Immunol*. 2019;15(1):72.
- [70] Betschel S, Badiou J, Binkley K i wsp. Canadian hereditary angioedema guideline. *All Asth Clin Immunol*. 2014;10:50.
- [71] Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA i wsp. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(5):458–467.
- [72] Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, i wsp. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int*. 2012;61(4):559-562.
- [73] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, i wsp. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1491-1493.
- [74] Craig T, Pürsün EA, Bork K i wsp. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(12):182-199.
- [75] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I i wsp. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal*. 2018;11(1):1-20.
- [76] ASCIA. 2020. Position Paper on Hereditary Angioedema. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). [https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA\\_HP\\_Position\\_Paper\\_HAE\\_2020\\_Aug\\_Update.pdf](https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2020_Aug_Update.pdf). (wrzesień 2020).
- [77] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R i wsp. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):422-441.
- [78] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert®
- [79] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyf®
- [80] <https://err.ersjournals.com/content/25/140/101> (wrzesień 2020).
- [81] <http://www.rejestrwad.pl/choroby-rzadkie/choroby-rzadkie-i-ultrarzadkie> (wrzesień 2020).
- [82] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=107024&search=Drugs\\_Search\\_Simple&data\\_type=Status&Typ=Med](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&data_id=107024&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Med). (wrzesień 2020).

- [83] Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, i wsp. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:99.
- [84] Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(1):47-53.
- [85] Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, i wsp. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-266.
- [86] Banerji A, Busse P, Christiansen SC, i wsp. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):213-217.
- [87] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-229.
- [88] Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):436-441.
- [89] CIMA. Lista de desabastecimientos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html> (wrzesień 2020).
- [90] <https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-clin-tm-mix2vial-troubleshoot.pdf> (wrzesień 2020).
- [91] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/338/REK/RP\\_18\\_2014\\_Berinert.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/REK/RP_18_2014_Berinert.pdf). (wrzesień 2020).
- [92] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/338/SRP/U\\_4\\_53\\_140127\\_stanowisko\\_24\\_Berinert.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/SRP/U_4_53_140127_stanowisko_24_Berinert.pdf). (wrzesień 2020).
- [93] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/003/REK/RP\\_22\\_2015\\_Firazyr.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/REK/RP_22_2015_Firazyr.pdf). (wrzesień 2020).
- [94] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/003/SRP/U\\_9\\_105\\_150323\\_stanowisko\\_31\\_Firazyr\\_ikatybant\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/SRP/U_9_105_150323_stanowisko_31_Firazyr_ikatybant_w_ref.pdf). (wrzesień 2020).
- [95] [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0375\\_Firazyr\\_Dec-23-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0375_Firazyr_Dec-23-14.pdf). (wrzesień 2020).
- [96] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/icatibant-firazyr-resubmission-47608/>. (wrzesień 2020).
- [97] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/c1-esterase-inhibitor-berinert/>. (wrzesień 2020).
- [98] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/icatibant-acetate-firazyr/>. (wrzesień 2020).
- [99] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/berinert\\_ct\\_6744.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/berinert_ct_6744.pdf). (wrzesień 2020).
- [100] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14635\\_BERINERT\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT14635.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14635_BERINERT_QD_INS_Avis2_CT14635.pdf). (wrzesień 2020).
- [101] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/inhc1esterase\\_sapub\\_en\\_val.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/inhc1esterase_sapub_en_val.pdf). (wrzesień 2020).
- [102] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/firazyr\\_ct\\_5904.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/firazyr_ct_5904.pdf). (wrzesień 2020).
- [103] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/firazyr\\_\\_04012012\\_avis\\_ct11761.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/firazyr__04012012_avis_ct11761.pdf). (wrzesień 2020).
- [104] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17167\\_RUCONEST\\_Avis3\\_EI\\_CT17167.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17167_RUCONEST_Avis3_EI_CT17167.pdf). (wrzesień 2020).
- [105] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17497\\_RUCONEST\\_PIS\\_INS\\_Avis1\\_CT17497.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17497_RUCONEST_PIS_INS_Avis1_CT17497.pdf). (wrzesień 2020).
- [106] Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, i wsp. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):395-402.
- [107] NHS (2013). NHS Commissioning Board Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema (Adult). <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Treatment-of-acute-attacks-in-hereditary-angioedema-adult.pdf>. (wrzesień 2020).
- [108] Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, i wsp. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16-29.
- [109] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/128/REK/RDTL\\_75\\_2020\\_Takhzyro\\_czarna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/REK/RDTL_75_2020_Takhzyro_czarna.pdf). (wrzesień 2020).
- [110] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/128/ORP/U\\_25\\_188\\_200622\\_o\\_152\\_Takhzyro\\_lanadelumab\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/ORP/U_25_188_200622_o_152_Takhzyro_lanadelumab_RDTL.pdf). (wrzesień 2020).
- [111] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/061/SRP/U\\_15\\_166\\_150507\\_stanowisko\\_66\\_Winstrol\\_31e\\_39.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/SRP/U_15_166_150507_stanowisko_66_Winstrol_31e_39.pdf). (wrzesień 2020).
- [112] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/REK/rp\\_34\\_2020\\_takzyro.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takzyro.pdf). (wrzesień 2020).
- [113] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/SRP/U\\_23\\_170\\_200608\\_s\\_34\\_Takhzyro\\_lanadelumab\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/SRP/U_23_170_200608_s_34_Takhzyro_lanadelumab_w_ref.pdf). (wrzesień 2020).
- [114] [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2020/68/journal/6317](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/68/journal/6317). (wrzesień 2020).
- [115] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/114/AWA/114\\_AWA\\_DS-4351\\_4\\_RUCONEST\\_HAE\\_2013.01.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/114/AWA/114_AWA_DS-4351_4_RUCONEST_HAE_2013.01.18.pdf). (wrzesień 2020).

- [116] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/003/AWA/003\\_AWA\\_OT-4350-3\\_Firazyr\\_HAE\\_13.03.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AWA/003_AWA_OT-4350-3_Firazyr_HAE_13.03.2015.pdf). (wrzesień 2012).
- [117] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009;65(15):15-18.
- [118] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-662012dgl,5136.html>. (wrzesień 2020).
- [119] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf). (wrzesień 2020).
- [120] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce.* 2012;03:26-33.
- [121] Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2020 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw opracowania szczegółowych rozwiązań istotnych w obszarze chorób rzadkich.
- [122] Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie powołania Zespołu do spraw opracowania szczegółowych rozwiązań istotnych w obszarze chorób rzadkich. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2020/38/journal/6114](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/38/journal/6114). (wrzesień 2020).
- [123] EMA. CHMP assessment report. Ruconest. 24 June 2010. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report_en.pdf). (wrzesień 2018).
- [124] Katelaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny.* 2006; 3(1):13-17.
- [125] Gompels M.M., Lock R.J., Unsworth D.J. i wsp. Misdiagnosis of hereditary angioedema type 1 and type 2. *Br. J. Dermatol.* 2003;148:719–723.
- [126] Bowen T., Brosz J., Brosz K. i wsp. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010;6:20
- [127] <https://www.cadth.ca/firazyr-icatibant>. (październik 2020).
- [128] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3405/icatibant-acetate-firazyr-abbreviated-final-april-2018-for-website.pdf>. (październik 2020).
- [129] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/conestat-alfa-ruconest1/>. (październik 2020).
- [130] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16902\\_FIRAZYR\\_Avis2\\_EI\\_CT16902.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16902_FIRAZYR_Avis2_EI_CT16902.pdf). (październik 2020).
- [131] <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc57852/berinert-3000-ulotka.pdf>. (październik 2020).
- [132] <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc57850/berinert-2000-ulotka.pdf>. (październik 2020).
- [133] Frank MM, Zuraw B, Banerji A i wsp. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics.* 2016 Nov;138(5):e20160575. doi: 10.1542/peds.2016-0575. <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/5/e20160575.long>. (sierpień 2021).
- [134] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K i wsp. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313. doi:10.1111/all.13001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5248622/>. (sierpień 2021).
- [135] Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS i wsp. Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020;40(4):576-591. doi:10.1007/s10875-020-00754-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253377/>. (sierpień 2021).
- [136] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r>. (sierpień 2021).
- [137] Bouillet L, Lehmann A, Gompel A i wsp. Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux) [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse Med.* 2015 May;44(5):526-32.

## 9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Rodzaje obrzęku naczynioruchowego i główne przyczyny wystąpienia ataków [19].....	15
Tabela 2. Schemat działania w rozpoznaniu poszczególnych typów obrzęku naczynioruchowego (po podejrzeniu niedoboru inhibitora C1) [27].....	16
Tabela 3. Typowe wyniki badań biochemicznych w zależności od typu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [28].....	18
Tabela 4. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy – typ I i typ II (opracowane na podstawie [29], [30]).....	18
Tabela 5. Charakterystyka wyróżnionych w literaturze naukowej typów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [2], [4], [27]. .....	20
Tabela 6. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego w obrębie głowy i szyi wg Ishoo [47], [48].....	21
Tabela 7. Zestawienie częstości występowania ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [86]. .....	22
Tabela 8. Epidemiologia analizowanych schorzeń - wskaźniki chorobowości. ....	26
Tabela 9. Koszty bezpośrednie związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (dane na rok 2015) [56]. .....	29
Tabela 10. Częstość i typ interwencji z udziałem lekarza i/ lub innego pracownika ochrony zdrowia związanych z ostatnim atakiem HAE (opracowano na podstawie referencji [83]). .....	30
Tabela 11. Koszty pośrednie związane z rozpoznaniem D84, zgodnie z danymi ZUS [57]. .....	31
Tabela 12. Leki stosowane w Polsce w celu leczenia napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora [28]. .....	32
Tabela 13. Zestawienie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wraz z analizą statusu refundacyjnego [6], [7], [8]. .....	36
Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży oraz dzieci (od 2 roku życia) (stan na wrzesień 2020).....	40
Tabela 15. Porównanie interwencji wnioskowanej (Ruconest®) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz dostępnego i stosowanego obecnie w Polsce inhibitora esterazy C1, dopuszczonego do samodzielnego zastosowania przez pacjentów (opracowano na podstawie referencji: [1], [62], [78], [79], [89], [90], [114]) .....	59
Tabela 16. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.....	63
Tabela 17. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Ruconest®.....	64
Tabela 18. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych Ruconest® kit proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (konestat alfa), Berinert® oraz Firazyr® (ikatybant) w analizowanym wskazaniu [1], [8], [78], [79]. .....	68
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (konestat alfa) oraz komparatorów (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (wrzesień 2020).....	71
Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana (konestat alfa) oraz komparatory (ludzki inhibitor esterazy C1, ikatybant) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (wrzesień 2020). .....	73

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RUCONEST® PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) firmy Pharming Group N.V. [1]

Ruconest® 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, kod ATC: B06AC04.

Mechanizm działania: Białko osocza C1-INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza in vivo. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1-INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH. C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe in vitro: aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny.

Postać farmaceutyczna:

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek barwy białej do złamanej bieli. Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym płynem.

Wskazania:

Produkt leczniczy Ruconest® jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Dawkowanie i sposób podania:

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

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała do 84 kg - jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Masa ciała 84 kg lub większa - jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest®. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.)

U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 120 minut. U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 60 minut.

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

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

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

$$\text{Objętość do podania (ml)} = \text{masa ciała (kg)} \text{ razy } 50 \text{ (j./kg)} \text{ } 150 \text{ (j./ml)} = \text{masa ciała (kg)}$$

Masa ciała 84 kg lub większa - u pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Dzieci i młodzież

Ruconest® może być stosowany u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) w takiej samej dawce jak u dorosłych (50 j./kg masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ruconest® u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak jest dostępnych danych klinicznych.

Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego. Produkt leczniczy Ruconest® musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia. Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

#### Przeciwwskazania

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

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów.

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest® należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący poprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową. Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości. Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu

leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie.

Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest®.

#### Sód

Każda fiolka produktu Ruconest® zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### Leczenie w warunkach domowych i samodzielne podawanie produktu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu w warunkach domowych oraz samodzielnego stosowania produktu. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych wiążą się z samym podawaniem produktu oraz z leczeniem działań niepożądanych, w szczególności reakcji nadwrażliwości. Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zadbać o odpowiednie przeszkolenie oraz okresową kontrolę stosowania produktu.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (ang. *tissue-type plasminogen activator*, tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1-INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i tPA.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

##### Ciąża i karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest® u kobiet w ciąży i karmiących piersią. W jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Ruconest® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest® na płodność mężczyzn i kobiet.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i działań niepożądanych produktu leczniczego Ruconest®, nie oczekuje się wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak po podaniu produktu leczniczego Ruconest® zgłaszano bóle głowy, zawroty głowy i oszołomienie, które mogą również być



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy, zawroty głowy lub oszołomienie.

### Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i sposób postępowania Jedna fiolka produktu leczniczego Ruconest® jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Produkt leczniczy Ruconest® przeznaczony jest do podania dożylnego po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań.

Rekonstytucja, łączenie i mieszanie roztworów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.

### Rekonstytucja

1. Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Ruconest® (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml rozpuszczalnika.
2. Zdezynfekować gumowe korki fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem i nałożyć na każdą fiolkę złączkę, tak aby zaskoczyła na szyjkę fiolki.
3. Przyłączyć strzykawkę do złączki na fiolce z rozpuszczalnikiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Pobrać 14 ml rozpuszczalnika. Odblokować strzykawkę, przekręcając ją w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara, a następnie wyrzucić fiolkę ze złączką.
4. Przyłączyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem do złączki znajdującej się na fiolce z proszkiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Rozpuszczalnik należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Pozostawić strzykawkę umieszczoną w złączce. Powtórzyć kroki od 3 do 4, jeśli konieczne jest przygotowanie drugiego roztworu (wymaga to zastosowania drugiego zestawu).
5. Odtworzony roztwór zawiera 150 j./ml konestatu alfa w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu. W każdej fiolce należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie występują cząstki stałe i czy roztwór nie zmienił barwy. Nie należy stosować roztworu, który zawiera cząstki lub zmienił barwę. Dopuszczalna jest obecność niewielkiej ilości piany. Produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć.

### Podawanie

1. Pobrać potrzebną objętość przygotowanego roztworu. Nie przekraczać objętości 14 ml na strzykawkę. Odblokować strzykawkę(-ki), przekręcając ją(je) przeciwnie do ruchu wskazówek zegara, a następnie wyrzucić fiolkę ze złączką.

2. Podłączyć zestaw do infuzji do strzykawki i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do zablokowania. Przytrzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie nacisnąć tłok w celu napełnienia zestawu do infuzji roztworem.
3. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Usunąć zatyczkę z igły zestawu do infuzji i delikatnie wprowadzić igłę do żyły.
4. Upewnić się, że opaska uciskowa została poluzowana. Delikatnie wstrzyknąć roztwór do żyły – wstrzykiwać przez około 5 minut.
5. Jeśli przygotowano dwie strzykawki: zagiąć przewód, aby zapobiec cofaniu się płynu, odkręcić pustą strzykawkę od zestawu do infuzji (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) i niezwłocznie zastąpić ją drugą strzykawką. Delikatnie wstrzyknąć roztwór z drugiej strzykawki.

#### Usuwanie

Należy w bezpieczny sposób usunąć wykorzystany zestaw do infuzji z igłą, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, strzykawkę oraz pustą fiolkę, do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, ponieważ materiały te mogą wyrządzić szkodę, jeśli nie zostaną odpowiednio usunięte. Nie należy ponownie używać sprzętu.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden Holandia

#### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/10/641/002

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BERINERT®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) firmy CSL Behring GmbH [78].

Berinert® 500 - 500 j.m. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Berinert® 1500 - 1500 j.m. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Grupa farmakoterapeutyczna: Grupa farmakoterapeutyczna: C1-inhibitor ATC kod: B06AC01

Mechanizm działania: Inhibitor C1-esterazy jest osoczową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1- esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi. Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1- antytrypsyna i inne. W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1. Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kallikreiny. Efekt leczniczy produktu Berinert® we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

Postać farmaceutyczna:

Berinert® 500: Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Berinert® 1500: Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

Wskazania:

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

Dawkowanie i sposób podania:

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

## Dawkowanie

### Dorośli

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

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

### Dzieci i młodzież

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

Przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego: 15 do 30 j.m. na kilogram masy ciała (15-30 j.m./kg m.c.) na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym.

Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem okoliczności klinicznych (np. typ zabiegu i ciężkość schorzenia).

### Roztwór po re konstytucji:

Berinert® 500 powinien być bezbarwny i przezroczysty.

Berinert® 1500 powinien być bezbarwny i przezroczysty do lekko opalizującego.

Roztwór powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym, Berinert® 500 może być podany we wlewie (4 ml/min).

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z potwierdzoną skłonnością do alergii należy profilaktycznie stosować leki antyhistaminowe i kortykosteroidy. Jeżeli wystąpią objawy alergiczne lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast zaprzestać podawania leku Berinert® (tzn. przerwać wstrzyknięcie/infuzję) i rozpocząć odpowiednie leczenie. Postępowanie lecznicze zależy od rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Powinno zostać włączone leczenie przeciwwstrząsowe zgodne z aktualnymi standardami. Pacjenci z obrzękiem krtani wymagają szczególnej obserwacji z zabezpieczeniem możliwości natychmiastowego intensywnego leczenia w szpitalu. Użycie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami lub w leczeniu zespołu przeciekania włóścikowego (ang. *Capillary Leak Syndrome*, CLS) nie jest polecane. Berinert® zawiera do 486 mg sodu (około 21 mmol) na 100 ml roztworu. Fakt ten należy mieć na uwadze w przypadku pacjentów, u których kontrolowana jest podaż sodu w diecie. Leczenie domowe i samodzielne podawanie Istnieją ograniczone dane dotyczące podawania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania. Potencjalne ryzyko towarzyszące terapii domowej jest związane z samodzielnym podawaniem jak i radzeniem sobie z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością. Decyzja odnośnie zastosowania terapii domowej dla indywidualnego pacjenta

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

#### Bezpieczeństwo wirusowe

Standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmuje: selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów oraz zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów podczas procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanych lub nowo odkrytych wirusów i innych czynników zakaźnych. Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B. U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Berinert® odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

#### Wpływ na płodność i ciążę

##### Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych stwierdzających brak zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem Berinert® u kobiet w ciąży. Berinert® jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza. Z tego powodu nie przeprowadzano badań w kierunku toksyczności Berinert® w okresie ciąży i rozwoju płodowego u zwierząt oraz nie należy spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych związanych z płodnością oraz rozwojem przed- i pourodzeniowym u ludzi. Dlatego też u kobiet w ciąży Berinert® powinien być stosowany tylko w przypadku jeśli istnieją ścisłe wskazania.

##### Karmienie piersią

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

### Płodność

Berinert® jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza. W związku z tym nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję i toksycznego wpływu na rozwój i nie oczekuje się niekorzystnego działania na płodność, rozwój płodu i noworodka u ludzi.

### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Berinert® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Ruconest® self administration kit zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Sposób podawania

#### Wskazówki ogólne

Roztwór produktu Berinert® 500 powinien być bezbarwny lub przezroczysty.

Roztwór produktu Berinert 1500 powinien być bezbarwny lub przezroczysty do lekko opalizującego. Po filtracji/ opróżnieniu fiolki produkt leczniczy po rekonstytucji przed podaniem powinien być poddany wizualnej ocenie; należy sprawdzić czy nie pojawiły się cząstki stałe i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia.

Nie stosować mętnych roztworów i takich, które zawierają osad.

Podczas rekonstytucji i opróżniania fiolki muszą być zachowane aseptyczne warunki. Należy używać strzykawkę dołączoną do produktu.

#### Rekonstytucja

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Zdjąć z fiolek zawierających proszek i rozpuszczalnik plastikowe wieczka i przemyć korki w miejscach wkłucia aseptycznym roztworem. Po wyschnięciu otworzyć zestaw zawierający Mix2Vial®.

1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial® poprzez usunięcie wieczka. Nie wyjmować Mix2Vial® z blistra.

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na równej, czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial® nałożyć jego niebieską końcówkę z ostrzem na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial® ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial®.
4. Umieścić fiolkę z proszkiem na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial® i wbić w korek fiolki z proszkiem, ruchem pionowo w dół, ostrze przezroczystego końca. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przeniesiony do fiolki z proszkiem.
5. Jedną ręką chwycić część zestawu Mix2Vial® w fiolce zawierającej obecnie roztwór, drugą zaś ręką przytrzymać część łącznika od strony fiolki po rozpuszczalniku i ostrożnie odkręcając oddzielić od siebie obie części łącznika. Usunąć fiolkę po rozpuszczalniku z przyczepionym do niej niebieskim końcem zestawu Mix2Vial®.
6. Fiolkę z doczepionym przezroczystym końcem zestawu Mix2Vial, zawierającą roztwór, łagodnie mieszać ruchem wirowym do całkowitego rozpuszczenia leku. Nie wstrząsać.
7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Stosować strzykawkę dołączoną do produktu. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial®. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.
9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) odłączyć od niej przezroczysty koniec zestawu Mix2Vial®.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg Niemcy

#### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

500 j.m. - pozwolenie nr: 15705

1500 j.m. - pozwolenie nr: 22352

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009 r.

1500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2015

### 10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO FIRAZYR®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant) firmy Shire Orphan Therapies GmbH [79].

Firazyr® 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym; kod ATC: B06AC02.

Mechanizm działania: HAE (choroba autosomalna dominująca) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. HAE przejawia się w postaci przemijających napadów obrzęku podskórnego i (lub) podśluzówkowego, obejmującego górne drogi oddechowe, skórę i przewód pokarmowy. Napad zwykle trwa 2 do 5 dni. Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem.

Wskazania:

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.

Dawkowanie i sposób podania:

Firazyr® jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dla dorosłych to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Firazyr® 30 mg. W większości przypadków jedno wstrzyknięcie preparatu Firazyr® jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia preparatu Firazyr® w okresie 24 godzin. W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć preparatu Firazyr® na miesiąc.



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę produktu Firazyr® na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) podano w tabeli poniżej.

Masa ciała [kg]	Dawka (objętość roztworu) [mg (ml)]
12-25	10 (1,0)
26-40	15 (1,5)
41-50	20 (2,0)
51-65	25 (2,5)
>65	30 (3,0)

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  $\leq 12$  kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa leku Firazyr® jest nieznane.

#### Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### Niewydolność nerek

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### Sposób podania leku

Firazyr® jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha. Firazyr® roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać powoli ze względu na podawaną objętość. Każda ampułko-strzykawka z produktem Firazyr® jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

#### Podanie przez opiekuna/ samodzielne podanie

Decyzję o rozpoczęciu podawania przez opiekuna lub samodzielnego podawania produktu Firazyr® powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

#### Dorośli

Firazyr® może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

#### Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat

Firazyr® może być podawany przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ataki w obrębie krtani

Pacjenci z atakami w obrębie krtani, po wstrzyknięciu powinni być leczeni w odpowiedniej placówce służby zdrowia dopóki lekarz prowadzący nie uzna, że wypisanie pacjenta do domu jest bezpieczne. Choroba niedokrwienna serca W warunkach niedokrwienia może teoretycznie wystąpić pogorszenie czynności serca i spadek przepływu wieńcowego na skutek antagonistycznego działania leku na receptor bradykininy typu 2. Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Firazyr® pacjentom z ostrą chorobą niedokrwienną serca lub niestabilną dusznicą bolesną.

##### Udar

Choć istnieją dowody na korzystny wpływ blokady receptora B2 bezpośrednio po udarze, to jednak istnieje teoretyczna możliwość, że ikatybant może osłabiać korzystne w późnej fazie neuroprotektoryjnego działania bradykininy. W związku z tym należy zachować ostrożność przy podawaniu ikatybantu pacjentom w okresie kilku tygodni po udarze.

##### Podanie przez opiekuna / samodzielne podanie

U pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali produktu Firazyr®, pierwsze podanie należy wykonać w placówce medycznej lub pod kontrolą lekarza. W przypadku niedostatecznego złagodzenia lub nawrotu objawów po samodzielnym podaniu lub podaniu przez opiekuna zaleca się, aby pacjent zgłosił się lub opiekun zgłosił pacjenta do lekarza. Osobom dorosłym kolejne dawki, które mogą być konieczne przy tym samym ataku należy podawać w placówce służby zdrowia.

Brak danych dotyczących podawania kolejnych dawek w przypadku, gdy atak nie ustąpił po pierwszej dawce u młodzieży lub dzieci. Pacjenci, u których wystąpił atak w obrębie krtani, powinni zawsze zgłaszać się do lekarza i należy ich obserwować w placówce medycznej także po wstrzyknięciu produktu w domu.

##### Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia więcej niż jednego ataku HAE produktem Firazyr® u dzieci i młodzieży.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami, dotyczących cytochromu CYP450.

Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Nie badano równoczesnego podawania preparatu Firazyr® i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Inhibitory ACE są przeciwwskazane u pacjentów z HAE ze względu na możliwość zwiększania poziomu bradykininy.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

##### Ciąża

Nie są dostępne żadne dane kliniczne na temat stosowania ikatybantu podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na implantację w macicy i poród, lecz potencjalne zagrożenia dla ludzi są nieznanne. Firazyr® można stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenia dla płodu (np. w leczeniu potencjalnie zagrażających życiu napadów w obrębie krtani).

##### Laktacja

Ikatybant przenika do mleka szczurów podczas laktacji w stężeniach podobnych do stężeń występujących we krwi matki. Nie wykryto działań w rozwoju pourodzeniowym młodych. Nie wiadomo, czy ikatybant przenika do mleka ludzkiego, lecz zaleca się, aby kobiety karmiące piersią, które zamierzają przyjąć preparat Firazyr®, powstrzymały się od karmienia piersią przez 12 godzin po przyjęciu leku.

##### Płodność

Zarówno u szczurów jak i u psów wielokrotne zastosowanie ikatybantu skutkowało wpływem na narządy płciowe. Ikatybant nie wykazuje wpływu na płodność samców myszy i szczurów. W badaniu z udziałem 39 zdrowych mężczyzn i kobiet otrzymujących 30 mg co 6 godzin, 3 dawki co 3 dni, łącznie 9 dawek, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w porównaniu do pomiaru początkowego w zakresie podstawowych stężeń hormonów układu rozrodczego i ich stężeń po stymulacji przez hormon uwalniający gonadotropinę. Nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na stężenie progesteronu w fazie lutealnej i na funkcję lutealną oraz na długość cyklu miesięczkowego u kobiet oraz nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników u mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, aby schemat dawkowania zastosowany w tym badaniu był utrzymany w warunkach klinicznych.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Firazyr® może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu preparatu Firazyr® obserwowano zmęczenie, letarg, senność i zawroty głowy. Objawy te mogą wystąpić w wyniku napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli odczuwają zmęczenie lub zawroty głowy.

### Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji klinicznych na temat przedawkowania. Podana dożylnie dawka 3,2 mg/kg (około 8-krotnie przekraczająca dawkę terapeutyczną) powodowała przemijający rumień, świąd, uderzenia gorąca lub hipotonię u zdrowych osób. Interwencja terapeutyczna nie była konieczna.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Ruconest® self administration kit zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny oraz nie powinien zawierać widocznych cząstek.

#### Dzieci i młodzież

Zalecaną do podania dawkę otrzymuje się na podstawie masy ciała. Jeśli wymagana dawka nie przekracza 30 mg (3 ml), należy użyć niżej podanego sprzętu do uzyskania i podania odpowiedniej dawki:

- adapter (bliskie i (lub) dalsze złącze/połączenie żeńskie luer lock),
- strzykawką 3 ml z podziałką (zalecana).

Ampułko-strzykawka z ikatybantem i wszystkie inne części są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Wszystkie igły i strzykawki należy umieścić w specjalnym pojemniku na ostre narzędzia.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Shire Orphan Therapies GmbH Friedrichstrasse 149 D-10117 Berlin Niemcy

### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/08/461/001

EU/1/08/461/002

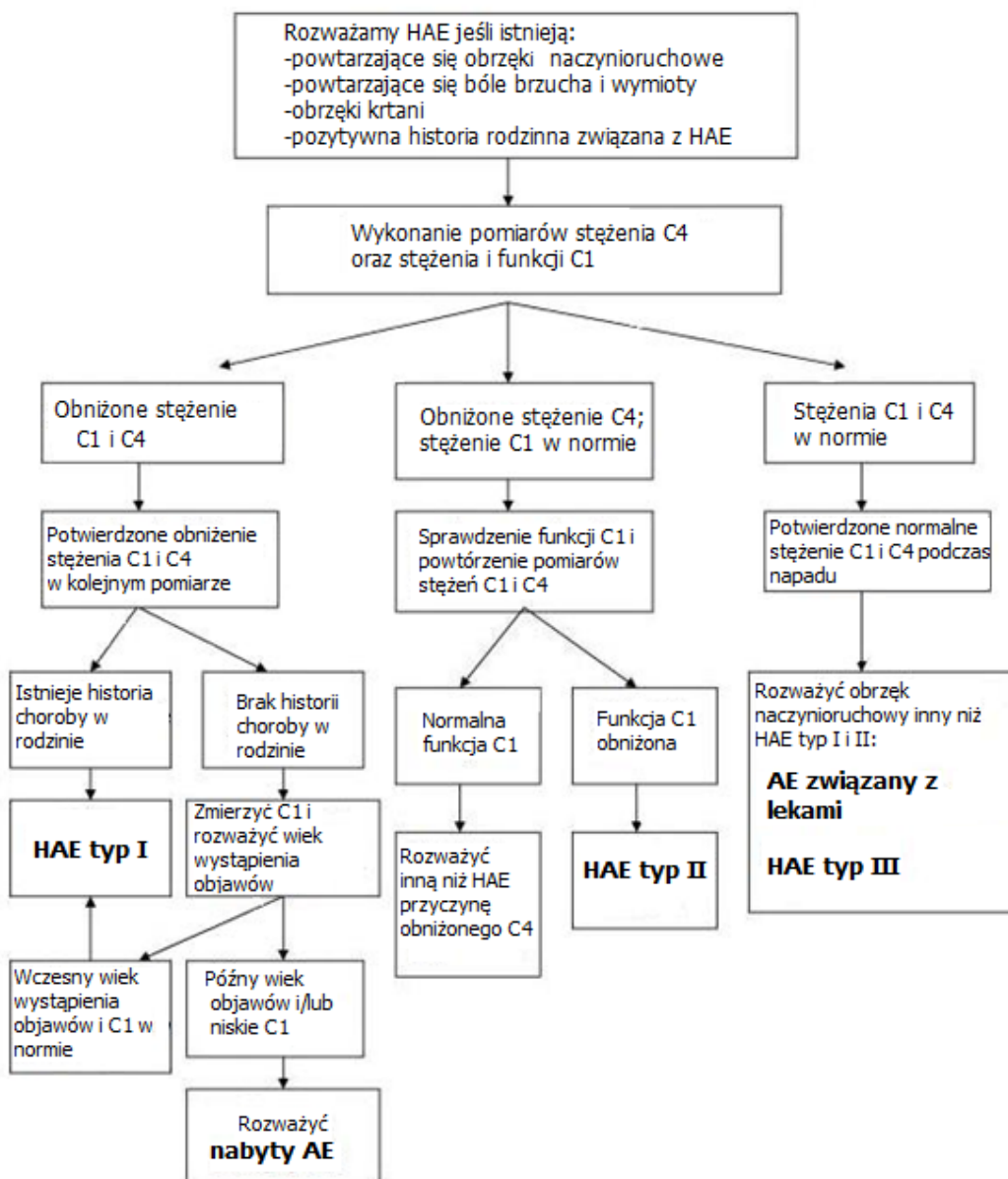
### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lipca 2008 r.

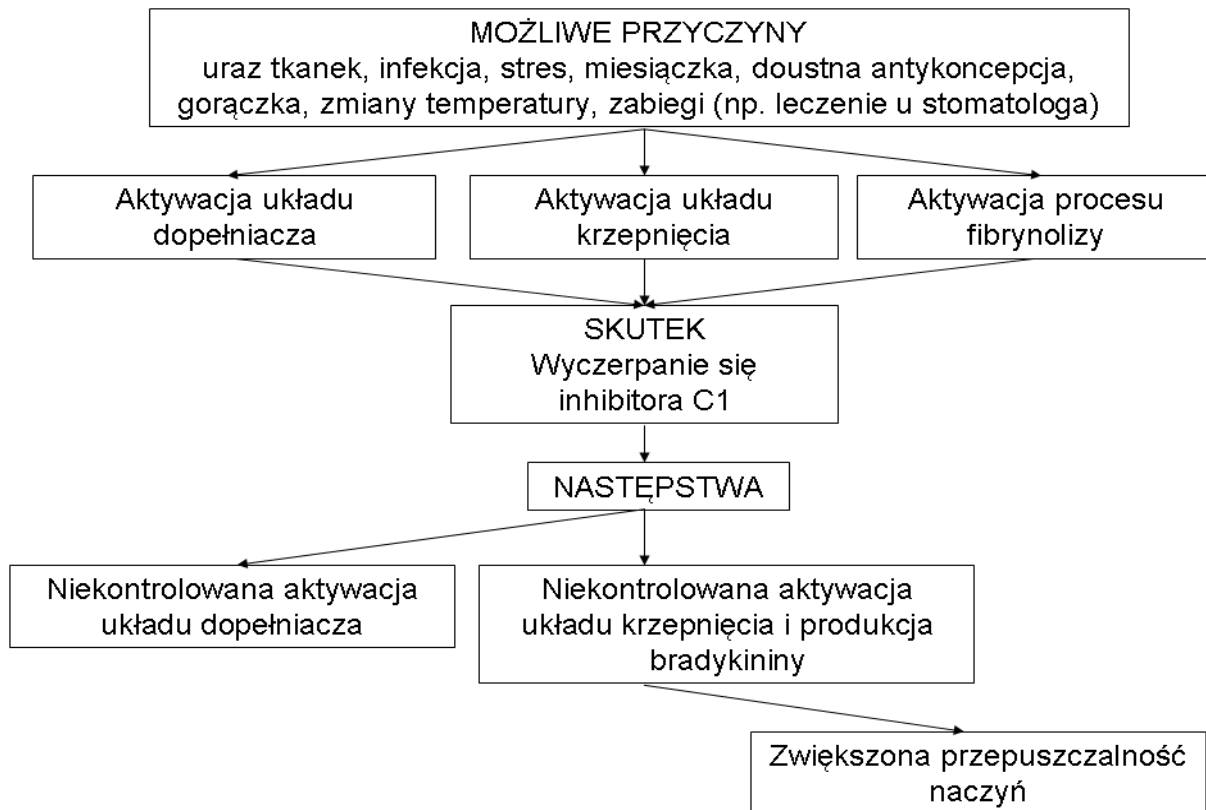
Data przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2013 r.

#### 10.4. DODATKOWE TABELI I SCHEMATY

Ryc 1. Kryteria rozpoznawania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – typ I, II i III (opracowane na podstawie [26], [27]).



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



Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 10.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Produkt leczniczy Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	9.09.2020

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział /rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział /rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4..
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. i 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1 i 4.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.2.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?</li> </ul>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2. i 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6.