



IGNORANTIA NOCET

Orladeyo® (berotralstat) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 24.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 24 lipca 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	- Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; - Opis wyboru komparatorów; - Opis interwencji; - Opis komparatorów.
[REDACTED]	- Opis problemu zdrowotnego; - Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej i obciążenia chorobą; - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogeneza	13
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	18
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	19
3.6. Epidemiologia	20
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	22
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna na świecie.....	35
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	36
3.7.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	38
4. Interwencja – berotralstat	44

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania berotralstatu	46
5. Wybór komparatorów.....	51
5.1. Charakterystyka komparatorów.....	57
5.1.1. Lanadelumab	57
6. Efekty zdrowotne.....	60
7. Rodzaj i jakość dowodów	62
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	63
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
8. Spis tabel	67
9. Spis rysunków	68
10. Bibliografia.....	69

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAS	ang. <i>angioedema activity score</i> – ocena aktywności obrzęku naczynioruchowego
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AECT	ang. <i>angioedema control test</i> – test kontroli obrzęku naczynioruchowego
AE-QoL	ang. <i>Angioedema Quality of Life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z obrzękiem naczynioruchowym
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCIA	ang. <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i> – australijskie towarzystwo immunologii klinicznej i alergii
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – białko oporności raka piersi
BER	berotralstat
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
C1-INH	inhibitor esterazy C1
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYP3A4	cytochrom P450 3A4
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GSA	ang. <i>German Society for Angioedema</i> – niemieckie towarzystwo ds. obrzęku naczynioruchowego
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> – wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAE-AS	ang. <i>hereditary angioedema activity score</i> – ocena aktywności wrodzonego obrzęku naczynioruchowego
HAE-QoL	ang. <i>hereditary angioedema activity score</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HMWK	ang. <i>high-molecular-weight-kininogen</i> – kininogen o dużej masie cząsteczkowej
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej

Skrót	Rozwinięcie
LAN	Ianadelumab
LTP	ang. <i>long-term prophylaxis</i> – długoterminowa profilaktyka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
P-gp	glikoproteina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
STP	ang. <i>short-term prophylaxis</i> – krótkoterminowa profilaktyka
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz satysfakcji z leczenia farmakologicznego
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> – Światowa Organizacja Alergologiczna
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Populację docelową stanowią chorzy z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) w wieku ≥ 12 lat.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką, genetyczną chorobą, która objawia się nawracającymi epizodami ciężkich obrzęków, mogących stanowić zagrożenie dla życia. Obrzęki HAE są nieprzewidywalne w czasie, mogą występować z różną częstością i dotyczyć dróg oddechowych, kończyn, twarzy, narządów płciowych lub przewodu pokarmowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Orladeyo® i obejmuje rutynowe zapobieganie nawracającym napadom HAE.

Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Orladeyo® (berotralstat, BER)

Mechanizm działania: berotralstat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej i uwalnia bradykininę, która zwiększa przepuszczalność naczyniową. U chorych z HAE wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania C1-INH upośledzona jest prawidłowa regulacja aktywności kalikreiny osoczowej, co powoduje niekontrolowany wzrost aktywności tego enzymu w osoczu i uwalnianie bradykininy, co z kolei prowadzi do napadów HAE z obrzękiem (obrzękiem naczynioruchowym).

Dawkowanie: Zgodnie z ChPL Orladeyo® zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg BER raz na dobę¹.

Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Napady HAE mają istotny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność chorych zarówno podczas ich trwania, jak i pomiędzy nimi. Obciążenie chorych związane z HAE wynika przede wszystkim z nawracających i nieprzewidywalnych w czasie napadów, a także przewlekłego charakteru choroby. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy często współwystępuje z zaburzeniami psychicznymi, ze względu na odczuwanie przez chorych znacznego strachu i niepokoju w oczekiwaniu na kolejny napad HAE (chorzy często cierpią na depresję i/lub lęk). Objawy choroby mają również wyraźny wpływ na jakość życia, niezależnie od lokalizacji napadu. Ze względu na to, że napady często

¹ Ponadto w niektórych badaniach klinicznych dla BER badano również dawkę 110 mg. Nie została ona jednak zatwierdzona ani wprowadzona do obrotu w Europie (jest niezgodna z ChPL Orladeyo®) i dlatego nie będzie uwzględniana w niniejszej analizie.

przebiegają z obrzękiem istotne jest, że w przypadku obrzęku zlokalizowanego w okolicach jamy ustnej i gardła, a zwłaszcza krtani napad może zagrażać życiu.

Chorzy oraz opiekunowie często oceniają podawanie profilaktyki drogą iniekcji jako uciążliwe i wyrażają chęć stosowania wygodniejszych, doustnych terapii. Obecnie, jedyne doustne długoterminowe terapie profilaktyczne w HAE to atenuowane androgeny oraz kwas traneksamowy, jednak ich stosowanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami – **nie są zarejestrowane do stosowania jako długoterminowe terapie profilaktyczne w HAE i charakteryzują się nieudowodnioną i/lub umiarkowaną skutecznością. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, długoterminowe profilaktyczne terapie androgenami mają ograniczone zastosowanie natomiast kwas traneksamowy przez niektóre wytyczne nie jest zalecany do stosowania w HAE.**

Biorąc pod uwagę obciążenie związane z napadami HAE oraz preferencje chorych i opiekunów dotyczące leczenia, nowa, bezpieczna, dobrze tolerowana i łatwa w podawaniu doustna długoterminowa terapia profilaktyczna może przyczynić się do eliminacji ograniczeń obecnych terapii.

Warto zwrócić uwagę również na to, że finansowany w Polsce lanadelumab podawany jest chorym we wstrzyknięciu podskórnym co 2 lub co 4 tygodnie [ChPL Takhzyro®]. Lanadelumab jest jedynym lekiem finansowanym w HAE w Polsce. Istotne znaczenie ma zatem rozszerzenie chorym dostępu do większej liczby skutecznych i bezpiecznych terapii HAE. Dodatkowo, berotralstat stanowi szansę dla chorych, którzy nie reagują na leczenie LAN lub którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii iniekcyjnej.

Berotralstat, jako inhibitor kalikreiny osoczowej, zwiększający przepuszczalność naczyniową, charakteryzuje się skutecznością, korzystnym profilem bezpieczeństwa, dobrą tolerancją leczenia oraz wygodnym dla chorego sposobem podawania. Dodatkowo, może być stosowany u chorych od 12 r.ż. W związku z tym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji został wskazany lanadelumab (LAN).

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- wskaźnik napadów HAE (m.in. liczba napadów HAE na miesiąc, odpowiedź na leczenie – $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych);
- liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego;
- liczba dni wolnych od napadów HAE;
- jakość życia (w kwestionariuszu TSQM, AE-QoL);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Orladeyo® (berotralstat) stosowanego w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Orladeyo® jest wskazany do stosowania w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat [ChPL Orladeyo®].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Orladeyo® (berotralstat) jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Populacja docelowa została dodatkowo zawężona szczegółowymi zapisami proponowanego Programu Lekowego B.122.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) to rzadka, autosomalna dominująca choroba genetyczna charakteryzująca się nawracającymi, nieprzewidywalnymi, wyniszczającymi i potencjalnie zagrażającymi życiu epizodami ciężkiego obrzęku (obrzęku naczynioruchowego) dróg oddechowych, kończyn, twarzy, narządów płciowych lub przewodu pokarmowego [Zanicheli 2021].

Wyróżnia się 3 typy HAE, definiowane w oparciu o stężenie inhibitora esterazy C1 (C1-INH), tj. niedobór, dysfunkcję lub prawidłowe stężenie C1-INH. Ich szczegółową charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka i częstość występowania typów HAE

Typ	Charakterystyka	Częstość występowania
Typ 1	HAE z powodu niedoboru C1-INH: • wiąże się z niskim antygenowym i funkcjonalnym stężeniem C1-INH; • obejmuje mutacje w genie <i>SERPING1</i>	• u ok. 85% chorych; • nie są znane różnice w częstości występowania HAE związane z pochodzeniem etnicznym ani płcią
Typ 2	HAE z powodu dysfunkcji C1-INH: • obejmuje prawidłowe (lub podwyższone) stężenia antygenowe C1-INH, ale niskie stężenia funkcjonalne;	• u ok. 15% chorych; • nie są znane różnice w częstości występowania HAE związane

Typ	Charakterystyka	Częstość występowania
	obejmuje mutacje w genie <i>SERPING1</i>	z pochodzeniem etnicznym lub płcią
HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH	HAE z prawidłowym C1-INH: - obejmuje chorych z mutacjami w genach: FXII, plazminogenu, angiopoetyny-1, kininogenu-1, mioferliny lub 3-O-sulfotransferazy siarczanu heparanu 6, a także przypadki o nieznanych przyczynach; - cechy kliniczne są podobne do typu 1 i 2; - wiek wystąpienia objawów jest późniejszy w porównaniu do typu 1 i 2.	- występuje niezwykle rzadko; - częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn

Źródło: opracowanie własne na podstawie WAO EAACI 2022, Bernstein 2018, Longhurst 2019, ASCIA 2022

Ponadto, istnieje również kilka rodzajów obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nabytym niedoborem C1-INH oraz obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami konwertazy angiotensyny. Cechy kliniczne i możliwości leczenia tych typów obrzęku naczynioruchowego są podobne do HAE typu I/II [WAO EAACI 2022].

3.3. Etiologia i patogeneza

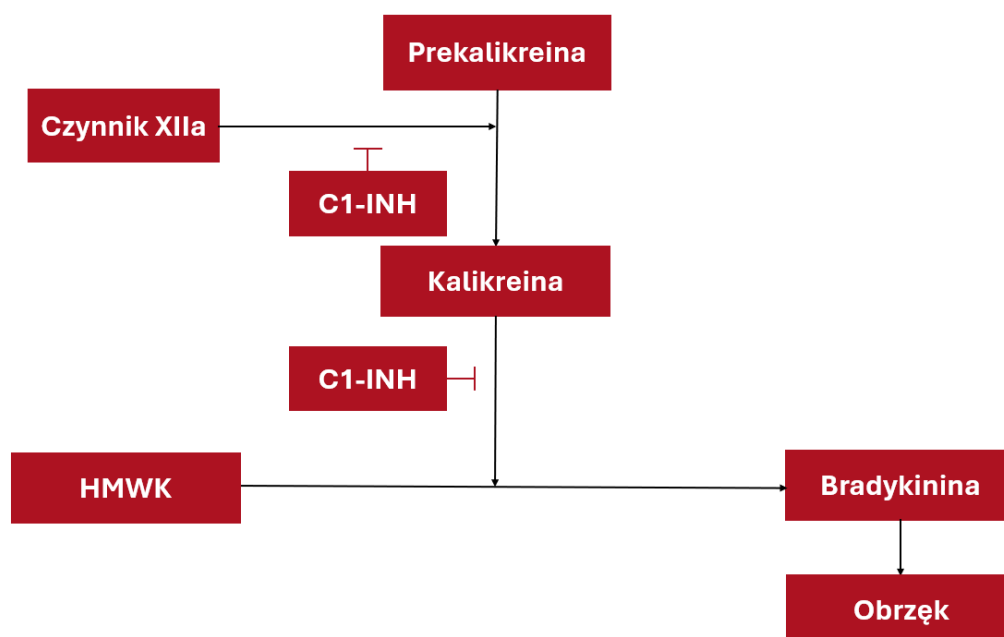
Większość przypadków (>95%) HAE jest spowodowana mutacjami w genie *SERPING1* i związanym z nimi niedoborem (typ 1 HAE) lub dysfunkcją (typ 2 HAE) białka C1-INH, które odgrywa kluczową rolę w hamowaniu wydzielania bradykininy [WAO EAACI 2022, Longhurst 2019].

Podczas napadu HAE:

- występuje czynnik wyzwalający (np. uraz, zranienie, stan zapalny, stres), co prowadzi do wytworzenia czynnika XIIa z czynnika XII;
- czynnik XIIa przekształca prekalikreinę w kalikreinę;
- kalikreina przekształca kininogen o dużej masie cząsteczkowej (HMWK) w bradykininę;
- bradykinina wiąże się z receptorem bradykininy B2, prowadząc do zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych i późniejszego obrzęku (tj. napadu HAE) [WAO EAACI 2022, Henry Li 2019].

Szlak molekularny wytwarzania bradykininy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Schemat przedstawiający szlak molekularny wytwarzania bradykininy



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jolles 2014*

W warunkach fizjologicznych C1-INH kontroluje produkcję bradykininy i następujący po niej obrzęk poprzez regulację produkcji kalikreiny i czynnika XIIa. U chorych z HAE typu I/II niedobór lub dysfunkcja C1-INH oznacza, że bradykinina jest nadprodukowana i wiąże się z receptorem bradykininy B2, co z kolei powoduje nawracający, nieprzewidywalny i nadmierny obrzęk (tj. napad HAE). Bradykinina odgrywa również istotną rolę w większości typów HAE z prawidłowym C1-INH, ale szczegółowa patogeneza tych typów HAE pozostaje nieznana [WAO EAACI 2022, Kaplan 2008].

Kalikreina jest ważnym enzymem szlaku molekularnego produkcji bradykininy, ponieważ jest odpowiedzialna za konwersję kininogenu o wysokiej masie cząsteczkowej do bradykininy. W związku z tym, inhibicja aktywności kalikreiny jest celem molekularnym w leczeniu HAE typu I/II [Jolles 2014, WAO EAACI 2022].

3.4. Rozpoznawanie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy może być trudny do rozpoznania. Napady HAE są spontaniczne, mogą występować rzadko, a objawy obrzęku mogą być podobne do innych rodzajów obrzęku. Ponadto, istnieją różne typy HAE (typ 1, typ 2 i co najmniej 8 podtypów

HAE z prawidłowym C1-INH), a także inne rodzaje obrzęku naczynioruchowego (np. alergiczny obrzęk naczynioruchowy). Wybór odpowiedniej terapii zależy od konkretnego rodzaju obrzęku naczynioruchowego, dlatego ważne jest dokładne rozpoznanie różnicowe [WAO EAACI 2022].

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy należy podejrzewać, gdy chory zgłasza się z nawracającymi napadami obrzęku naczynioruchowego w obrębie kończyn, twarzy i genitaliów w wywiadzie. Podejrzenie to jest dodatkowo uzasadnione, gdy u chorego występują:

- pozytywny wywiad rodzinny (choć może on nie występować nawet u 25% chorych);
- początek objawów w dzieciństwie/w okresie dorastania;
- nawracające i bolesne objawy brzuszne;
- obrzęk górnych dróg oddechowych;
- brak odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe, glikokortykoidy lub epinefrynę;
- objawy zapowiadające przed wystąpieniem obrzęków;
- brak pokrzywki (bąbli) [WAO EAACI 2022].

Podejrzenie HAE powinno skłonić do przeprowadzenia badań laboratoryjnych w celu potwierdzenia rozpoznania tej jednostki chorobowej. Wytyczne Światowej Organizacji Alergologicznej (WAO) z 2022 roku zalecają pomiar stężenia C1-INH w surowicy/osoczu, białka C1-INH i C4. Pomiar wszystkich trzech biomarkerów jest dokładniejszy niż każdego z nich osobno, dlatego wytyczne WAO EAACI 2022 zalecają organom ochrony zdrowia zapewnienie finansowania wszystkich trzech biomarkerów [WAO EAACI 2022].

Wczesne rozpoznanie HAE jest ważne, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia potencjalnie zagrażających życiu napadów m.in. nieoczekiwanych napadów obrzęku krtani. W niemieckim badaniu z 2012 roku obejmującym 728 chorych ze 182 rodzin z HAE, 90% zgonów z powodu uduszenia wystąpiło u chorych z brakiem rozpoznania HAE, co podkreśla znaczenie wczesnego i dokładnego postawienia diagnozy [Bork 2012].

Opóźnienie w rozpoznaniu HAE oznacza, że chorzy i lekarze nie mogą podjąć niezbędnych kroków w celu kontrolowania choroby. Biorąc pod uwagę młody wiek chorych w momencie wystąpienia objawów, opóźnione rozpoznanie może spowodować przerwanie edukacji lub wczesnej kariery zawodowej oraz może mieć wpływ na jakość życia i zaangażowanie społeczne. Brak zastosowania odpowiednio wcześnie profilaktycznej terapii, naraża chorych

na zwiększone ryzyko napadów HAE, których można by uniknąć przy wcześniejszym rozpoznaniu choroby. Natomiast błędne rozpoznanie może podwoić czas potrzebny na odpowiednią klasyfikację chorego, a także skutkować stosowaniem nieodpowiedniego leczenia, co może zwiększyć ryzyko zgonu. Średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania HAE wynosi 7 lat dla chorych bez błędnego rozpoznania i 15 lat, jeśli postawiono co najmniej 1 błędne rozpoznanie [Longhurst 2019, Zanichelli 2016].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się nieprzewidywalnymi, nawracającymi, wyniszczającymi epizodami ciężkiego obrzęku (napadami HAE), które mogą wystąpić m.in. w drogach oddechowych, kończynach, twarzy lub przewodzie pokarmowym [Bernstein 2011, Bork 2006, Tse 2013]. Większość chorych doświadcza pierwszego napadu w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, a średni wiek chorego w czasie wystąpienia pierwszego napadu wynosi 11,2 lat [Bernstein 2011]. Częstość występowania napadów HAE jest zróżnicowana i wynosi od >1 napadu na tydzień do mniej niż 1 na rok [Bernstein 2018]. Typowy napad HAE zwykle postępuje, rozwija się w czasie kilku godzin i trwa 2-4 dni, jeśli nie jest leczony [Bernstein 2018].

Napady HAE charakteryzują się przede wszystkim wystąpieniem bolesnego obrzęku skóry lub błon śluzowych [Cicardi 2018]. Obrzęki skóry są jednym z głównych objawów HAE – przypuszcza się, że wszyscy dorośli chorzy na HAE doświadczają obrzęków skóry [Bork 2006]. Napady mogą występować w jednym miejscu lub w kilku lokalizacjach jednocześnie. Najczęstszym miejscem napadów HAE jest brzuch (48% napadów HAE), a następnie kończyny (45,1% napadów HAE). Napady zlokalizowane w obrębie krtani (0,9% napadów HAE) i twarzy (1,6% napadów HAE) są stosunkowo rzadkie. Skutki napadów mogą być bolesne, poważnie ograniczające sprawność, a nawet prowadzące do zgonu, w zależności od lokalizacji [Ghazi 2013]. W badaniu przeprowadzonym w USA, powszechnie zgłaszane objawy towarzyszące napadom obejmowały ból (73,9% z 445 chorych), obrzęk brzucha (57,0%), obrzęk poza jamą brzuszną (55,1%), zmęczenie (53,1%), nudności (38,9%) i biegunkę (25,4%) [Banerji 2020].

Warto zaznaczyć, że częstość występowania napadów HAE i stopień ich nasilenia jest trudny do określenia (oraz może różnić się w zależności od regionu) z uwagi na niską częstość występowania choroby oraz trudności w jej rozpoznaniu. Według polskich danych, częstość występowania obrzęków w obrębie jamy brzusznej może dotyczyć nawet ponad 60% wszystkich napadów HAE. Według przeprowadzonego w Polsce badania u chorych leczonych na HAE, zagrażające życiu obrzęki krtani obejmowały aż 10% wszystkich napadów HAE [Kucharczyk 2020].

Napady HAE w obrębie jamy brzusznej wiążą się z nudnościami, wymiotami, ostrym bólem brzucha i/lub innymi objawami niedrożności przewodu pokarmowego. Mogą prowadzić również do wstrząsu hipowolemicznego, który stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia. Napady HAE w obrębie gardła lub krtani mogą skutkować bólem, trudnościami w połykaniu, trudnościami w mówieniu, głośnym oddychaniem i, co najważniejsze, potencjalnie zagrażającym życiu uduszeniem (asfiksją). Zgon z powodu obrzęku krtani, zwłaszcza w czasie pierwszego epizodu napadu może wynosić nawet od 15 do 33% [NORD 2021, Marks 2023, Kucharczyk 2020, Olejniczak 2021]. Napady HAE na twarzy często dotyczą ust, utrudniając codzienne czynności takie jak mówienie, jedzenie i picie, a także mogą powodować zaburzenia widzenia, zakłopotanie i uniemożliwiać codzienne funkcjonowanie [Marks 2023, Kucharczyk 2020].

Mniej powszechne symptomy HAE obejmują objawy neurologiczne, płucne, nerkowe oraz objawy ze strony układu moczowego i mięśniowo-szkieletowego. Objawy neurologiczne obejmują bóle głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia równowagi i dezorientację. Do objawów płucnych i przełykowych należą ból w klatce piersiowej, duszność i ból podczas połykania. W przypadku układu moczowego objawy HAE manifestują się jako zatrzymanie moczu, skurcz pęcherza moczowego, bezmocz lub ból podczas mikcji, natomiast objawy mięśniowo-szkieletowe obejmują ból stawów, szyi, pleców i ramion [Bernstein 2018].

Stopień nasilenia HAE jest zwykle trudny do określenia ze względu na zmienną aktywność choroby (nawet u tego samego chorego, aktywność HAE może zmieniać się w czasie). Dodatkowo, klasyfikacja HAE jest oparta na subiektywnych odczuciach związanych z wpływem choroby na jakość życia. Na ciężkość HAE mogą wpływać czynniki takie jak wcześniejszy przebieg choroby, częstość, nasilenie i czas trwania napadów HAE, postrzegany przez chorego wpływ choroby na codzienne czynności oraz to, czy u chorego występują napady pomimo stosowania terapii profilaktycznej [Bygum 2017]. Istotnym elementem oceny ciężkości napadu jest także jego lokalizacja – niewielki obrzęk kończyny może zostać oceniony

przez chorego jako ciężki napad, gdy wpływa na jego zdolność do pracy [Bork 2021]. W związku z powyższym, obecnie brak jest powszechnie akceptowanego podejścia w zakresie oceny stopnia ciężkości napadów HAE [Bygum 2017].

Obserwuje się różnice w charakterystyce populacji HAE w zależności od rasy, a nawet poszczególnych grup etnicznych. Istotnym aspektem jest niejednorodność przebiegu HAE. Częstość występowania napadów HAE w okolicy jamy brzusznej była niższa wśród chorych w Chinach, Tajwanie oraz Japonii w porównaniu do chorych w krajach zachodnich. Chorzy w Korei Południowej oraz Japonii charakteryzują się również niską częstością występowania napadów zlokalizowanych w okolicy żołądkowo-jelitowej [Craig 2022]. Dodatkowo, częstość występowania bólu brzucha jest stosunkowo niska wśród populacji japońskiej [Hashimura 2021].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Napady HAE mają nawracający charakter. Celem leczenia HAE jest osiągnięcie pełnej kontroli nad chorobą i normalizacja życia chorych. Obecnie można to osiągnąć jedynie poprzez długotrwałe leczenie profilaktyczne, tj. regularne stosowanie leków, które zmniejszają obciążenie chorobą poprzez zapobieganie napadom [WAO EAACI 2022].

Istnieją pewne czynniki wyzwalające napady, które mogą być specyficzne dla danego chorego, jednak napady HAE często występują też spontanicznie. Wyniki badania przeprowadzonego w 2014 roku wykazały, że spośród 395 chorych, którzy zgłosili występowanie napadów HAE, u 42,5% chorych raportowano możliwy do zidentyfikowania czynnik wyzwalający [Bernstein 2018, Bernstein 2011].

Do najczęściej zgłaszanych czynników wyzwalających napady HAE należą:

- stres;
- urazy (tj. uderzenia lub ucisk);
- choroby zakaźne (tj. przeziębienie lub grypa);
- zabiegi stomatologiczne lub operacje w okolicy głowy;
- zmiany hormonalne w cyklu menstruacyjnym lub stosowanie produktów zawierających estrogen;
- stosowanie niektórych leków (np. inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny II) [GSA 2019].

Szczególnie istotny wpływ na występowanie napadów HAE ma stres, niepokój i obniżony nastrój – u chorych obserwuje się zwiększony poziom lęku i częściej współwystępującą depresję. Z kolei stres emocjonalny występujący wskutek choroby może być czynnikiem wyzwalającym kolejne napady HAE. Występowanie stresu, niepokoju i obniżonego nastroju jest zarówno skutkiem trudności z jakimi muszą zmagać się chorzy na HAE, ale również może być przyczyną kolejnych napadów HAE [Savarese 2018]. Warto więc podkreślić, że skuteczne leczenie profilaktyczne, znacznie przyczyni się zarówno do poprawy jakości życia chorych jak i ograniczy liczbę kolejnych napadów HAE.

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Aktywność choroby i jakość życia chorych powinny być oceniane podczas regularnych wizyt kontrolnych w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia HAE. Chorzy z niestabilną chorobą wymagają częstszych wizyt kontrolnych w porównaniu do chorych, u których uzyskano kontrolę choroby. Efekt terapeutyczny u chorych z HAE typu I/II i nabytym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem C1-INH ocenia się poprzez monitorowanie stężeń lub aktywności C4 i C1-INH. Dodatkowo, chorzy z kolejnym epizodem obrzęku obejmującym jamę ustną i/lub krtań powinni być hospitalizowani na oddziałach, na których możliwe jest wykonanie przyspieszonej intubacji i wentylacji mechanicznej. Dzieci rodziców, u których rozpoznano HAE, powinny zostać niezwłocznie przebadane w kierunku rozpoznania tej choroby [PTD PTA 2020].

Dodatkowo, przebieg HAE może być monitorowany z użyciem miar aktywności/wpływu/kontroli choroby zgłaszanych przez chorych, takich jak kwestionariusz oceny jakości życia związanej z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE-QoL), kwestionariusz oceny jakości życia związanej z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL), ocena aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS), ocena aktywności wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE-AS) czy test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) [WAO EAACI 2022].

W Polsce, chorzy z HAE są leczeni przede wszystkim w oparciu o zapisy Programu Lekowego B.122: „*Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)*”. Program ten określa również zasady monitorowania chorych objętych leczeniem.

Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia na podstawie Programu Lekowego B.122²

Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w oparciu o ocenę stanu klinicznego chorego oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Decyzję o przedłużeniu lub zakończeniu leczenia podejmuje Zespół Koordynacyjny, na podstawie uzupełnionej i udostępnionej w systemie elektronicznym karty monitorowania terapii, zawierającej następujące wyniki badań:

- morfologia krwi;
- czas kaolinowo-kefalinowy;
- aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa, bilirubina całkowita;
- oznaczenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego;
- ocena częstości występowania napadów z określeniem lokalizacji i ciężkości, w tym wymagających leczenia ratunkowego.

Badania wykonuje się co 6 miesięcy.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego chorego wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:

- częstość występowania napadów oraz ich ciężkość i lokalizację,
- konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego.

Dane gromadzone są w systemie elektronicznym i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku [Obwieszczenie MZ].

3.6. Epidemiologia

Wrodzony obrzęk naczyń ruchowych jest rzadką chorobą, której chorobowość na świecie zawiera się w przedziale od 1 na 50 tys. do 1 na 100 tys. osób. Systematyczny przegląd badań epidemiologicznych wykazał, że HAE typu I/II rozpoznano szacunkowo u 1 na 67 tysięcy osób,

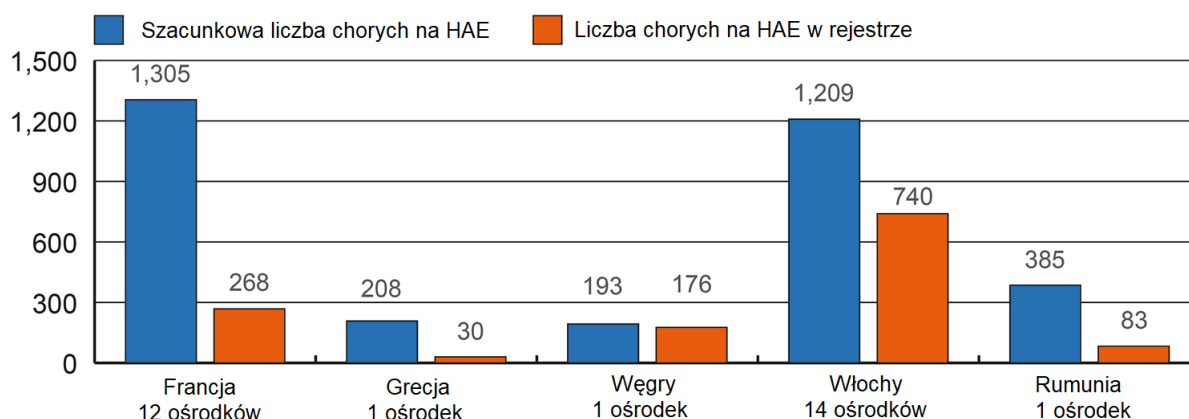
² Przedstawiono zapisy obowiązującego od lipca 2025 r. Programu Lekowego B.122 zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. [Obwieszczenie MZ]

przy czym około 90% przypadków można przypisać typowi 1. Rzeczywista częstość występowania HAE może być niedoszacowana ze względu na rzadkość choroby, częste błędne rozpoznania i charakter napadów HAE. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy występuje na całym świecie, a płeć i pochodzenie etniczne nie wydają się stanowić czynników ryzyka [Lumry 2020, Bernstein 2018].

W badaniu z 2021 r. obejmującym 1 113 chorych z HAE we Włoszech w latach 1973-2018, mediana wieku w chwili zgonu w latach 2011-2017 wynosiła 78,2 lat dla kobiet i 72,8 lat dla mężczyzn [Perego 2020].

Na podstawie danych z 2020 roku pochodzących z globalnego rejestru obejmującego 5 państw (29 ośrodków), pod koniec analizowanego 32-miesięcznego okresu obserwacji, całkowita liczba chorych na HAE wynosiła 1 297, przy czym większość chorych (>50%) pochodziła z Włoch. Poniżej przedstawiono schemat oraz szacunkowe i rzeczywiste liczby chorych na HAE przedstawione w w/w rejestrze. Szacunkowe dane dotyczące całkowitej liczby chorych na HAE oparto na wskaźniku 1:50 tys. (przy czym wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące całkowitej liczby chorych w każdym z analizowanych państw) [Zanichelli 2021].

Tabela 2.
Szacunkowa liczba chorych na HAE oraz liczba chorych zarejestrowanych w globalnym rejestrze chorych na HAE



Źródło: Zanichelli 2021

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Orladeyo®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych rozdziałach przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu napadów HAE. W rozdziale 3.7.1 opisano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz przedstawiono sposób ich finansowania. W ramach rozdziału 3.7.2 przedstawiono praktykę kliniczną na świecie zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi natomiast w rozdziale 3.7.3 opisano praktykę kliniczną w Polsce na podstawie [redacted] Programu Lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W celu przedstawienia najnowszych zaleceń dotyczących leczenia chorych z HAE, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wytyczne opublikowane nie wcześniej niż w 2019 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
WAO/EAACI	2022 [WAO EAACI 2022]	Leczenie chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy
ASCIA	2022 [ASCIA 2022]	Rozpoznanie i leczenie chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy
US HAEA	2021 [US HAEA 2021]	Rozpoznanie i leczenie chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy
ESID & ERN RITA	2020 [ESID & ERN RITA 2020]	Leczenie i rozpoznanie chorób autozapalnych i autoimmunologicznych
Betschel	2019 [Betschel 2019]	Leczenie chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy
GSA	2019 [GSA 2019]	Leczenie chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy z powodu niedoboru C1-INH

Wytyczne polskie

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
PTD PTA	2020 [PTD PTA 2020]	Rozpoznanie i leczenie chorych na obrzęk naczynioruchowy.

Większość wytycznych jako leczenie 1. linii w długoterminowej profilaktyce HAE typu C1-INH wskazuje **lanadelumab** (WAO EAACI 2022, PTD PTA 2020, US HAEA 2021, Betschel 2019) oraz **inhibitory C1-esterazy (C1-INH)** (WAO EAACI 2022, PTD PTA 2020, US HAEA 2021, Betschel 2019), jednak wytyczne ASCIA 2022 zalecają leczenie za pomocą C1-INH jako 2. linię terapii.

W związku z niedawną rejestracją **berotralstatu** w 2021 roku został on ujęty jedynie w wybranych wytycznych (WAO EAACI 2022, US HAEA 2021). Co istotne, w najnowszych wytycznych WAO EAACI 2022 wskazano, iż **berotralstat** zalecany jest jako lek 1. linii

³WAO, ang. *World Allergy Organization* – Światowa Organizacja Alergologiczna, EAACI, ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej; ASCIA, ang. *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* – australijskie towarzystwo immunologii klinicznej i alergii; ESID & ERN RITA, ang. *European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases* – Europejskie Towarzystwo ds. Niedoborów Odporności i Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Pierwotnych Niedoborów Odporności, Chorób Autozapalnych i Autoimmunologicznych; HAEA, ang. *Hereditary Angioedema Association* – Stowarzyszenie Obrzęku Naczynioruchowego; GSA, ang. *German Society for Angioedema* – niemieckie towarzystwo ds. obrzęku naczynioruchowego

⁴ PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne

w ramach LTP HAE. Warto zaznaczyć, że zarówno dla BER, jak i LAN, w wytycznych WAO EAACI 2022 wydano silną rekomendację ze zbliżoną zgodnością ekspertów i tym samym poziomem dowodów. Co istotne, berotralstat jest jedyną doustną terapią rekomendowaną przez wytyczne jako leczenie 1. linii. W wytycznych US HAEA 2021, berotralstat został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych, którą można rozważyć w leczeniu HAE (wskazano, że skuteczność BER została niedawno oceniona w badaniach klinicznych III fazy).

Wytyczne WAO EAACI 2022 i PTD PTA 2020 jako leki stosowane w ramach długoterminowej profilaktyki (LTP), wskazują także **pochodne androgenowe**, tj. danazol lub stanozolol, z zastrzeżeniem, że leczenie nie może być stosowane u kobiet w ciąży lub w okresie laktacji. Zastosowanie pochodnych androgenowych jest także ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane, interakcje lekowe oraz przeciwwskazania do ich stosowania. W wytycznych podkreślono również, że działania niepożądane związane ze stosowaniem androgenów dotyczą większości chorych i ich stosowanie wymaga ścisłego monitorowania chorego. Stosowanie terapii androgenowych wiąże się również z wysokimi kosztami pośrednimi związanymi z zarządzaniem zdarzeniami niepożądanymi i długoterminowymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi. Wytyczne ESID & ERN RITA 2020 nie zalecają leczenia za pomocą pochodnych androgenowych i wskazują, że są to metody stosowane „historycznie”.

Ponadto, wytyczne US HAEA 2021, ASCIA 2022 oraz GSA 2019 wskazują na możliwość stosowania **leków antyfibrynolitycznych** (kwas traneksamowy), jednak w wytycznych PTD PTA 2020 zwraca się uwagę na fakt, iż kwas traneksamowy można stosować jedynie w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych zalecanych terapii, natomiast wytyczne WAO EAACI 2022 oraz ESID & ERN RITA 2020 nie rekomendują stosowania leków fibrynolitycznych w LTP HAE.

W wytycznych US HAEA 2021 zaznaczono, iż w początkowym długoterminowym leczeniu profilaktycznym HAE z prawidłowym C1-INH należy rozważyć stosowanie leków zawierających wyłącznie **progestagen**, a wytyczne GSA 2019 wskazują progestagen jako skuteczny w leczeniu kobiet z HAE-C1-INH (jednak efekt leczenia jest znacznie niższy niż w przypadku profilaktyki z użyciem C1-INH lub pochodnych androgenów).

W wytycznych odnaleziono również zalecenia dotyczące krótkoterminowej profilaktyki (STP), stosowanej w sytuacjach zwiększonego ryzyka wystąpienia napadu HAE (tj. przed zabiegami

chirurgicznymi, dentystycznymi) oraz leczenia ratunkowego napadów HAE, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania napadów oraz zminimalizowania konsekwencji z nimi związanych. W ramach niniejszej analizy, zrezygnowano z opisu wytycznych dotyczących STP oraz leczenia ratunkowego, ponieważ nie mają one zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Praktykę kliniczną stosowaną w leczeniu HAE (na świecie i w Polsce) omówiono szczegółowo odpowiednio w rozdziale 3.7.2 oraz 3.7.3.

Szczegółowy opis zaleceń obejmujących długoterminową profilaktykę HAE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących długoterminowej profilaktyki wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE)		
WAO EAACI 2022	zalecenia ogólne	Celem leczenia HAE jest osiągnięcie pełnej kontroli nad chorobą i normalizacja życia chorych. Obecnie można to osiągnąć jedynie poprzez długotrwałe leczenie profilaktyczne, tj. regularne stosowanie leków, które zmniejszają obciążenie chorobą poprzez zapobieganie napadom. Zaleca się monitorowanie i edukację chorych na temat wyzwalaczy napadów HAE, tj. urazów, stresu, zmęczenia, gorączki, stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen oraz leków przeciwnadciśnieniowych.
PTD PTA 2020		Leczenie przewlekłe, które zapobiega ostrym napadom obrzęku u chorych z HAE z niedoboru C1-INH polega na długoterminowym, stałym podawaniu leków, zmniejszających częstość i ciężkość napadów. Podjęcie decyzji o włączeniu takiej terapii powinno być uwarunkowane częstością występowania napadów, nasileniem i umiejscowieniem obrzęków, skutecznością leczenia doraźnego w przerywaniu obrzęków oraz sytuacją społeczną i zawodową chorego.
ASCIA 2022		Omawiając możliwości leczenia z chorymi na HAE, należy wziąć pod uwagę jakość życia. Decyzja o wdrożeniu LTP zależy od kilku czynników, w tym: wpływu na jakość życia chorego określaną na podstawie częstości napadów, nasilenia i lokalizacji poprzednich napadów, obecności lub braku znanych czynników wyzwalających i możliwości ich modyfikacji, dostępności odpowiedniego wsparcia medycznego oraz równowagi wszystkich tych czynników w stosunku do akceptowalności, kosztów i potencjalnej chorobowości związanej ze stosowaniem środków profilaktycznych.
US HAEA 2021		Decyzja o tym, kiedy zastosować długoterminowe leczenie profilaktyczne, nie może być podejmowana na podstawie sztywnych kryteriów, ale powinna odzwierciedlać indywidualne potrzeby chorego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: silny dla HAE z niedoboru C1-INH, niski dla HAE z prawidłowym C1-INH]
Betschel 2019		Długoterminowa profilaktyka może być odpowiednia dla niektórych chorych w celu zmniejszenia częstości, czasu trwania i nasilenia napadów [poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna]
GSA 2019		Biorąc pod uwagę indywidualną sytuację chorego, należy w regularnych odstępach czasu podejmować decyzję o zastosowaniu leczenia ratunkowego lub profilaktyki. Należy wyjaśnić możliwości, zalety i ryzyko samodzielnego podawania leku. Chorzy powinni zostać poinformowani o możliwości stosowania profilaktyki. Profilaktyka nie powinna być rozpoczynana do czasu, gdy leczenie ratunkowe napadów nie będzie już wystarczająco skuteczne.
WAO EAACI 2022	lanadelumab	Lanadelumab zalecany jest jako lek 1. linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: A)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	Lanadelumab nie jest rekomendowany do stosowania u kobiet w ciąży, ze względu na brak opublikowanych dowodów klinicznych dotyczących stosowania w tej grupie chorych.
PTD PTA 2020	Lanadelumab jest lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce HAE-C1-INH. LAN podawany jest podskórnie co 2 tygodnie.
ASCIA 2022	Zalecana dawka początkowa lanadelumabu wynosi 300 mg raz na 2 tyg. Jeśli chory pozostaje wolny od napadów przy dwutygodniowej dawce, lekarz może zmniejszyć częstość stosowania do raz na 4 tyg.
US HAEA 2021	Lanadelumab jest lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce HAE-C1-INH [siła rekomendacji: silny; poziom dowodów: wysoki].
ESID & ERN RITA 2020	Lanadelumab jest jedną z terapii stosowanych w ramach profilaktyki HAE.
Betschel 2019	Lanadelumab powinien stanowić lek pierwszego wyboru w długoterminowej profilaktyce HAE typu I/II [poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: silna]. LAN jest skuteczny w długoterminowej profilaktyce u chorych z HAE typu I/II [poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna]
WAO EAACI 2022	berotralstat Berotralstat zalecany jest jako lek 1. linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 81%, poziom dowodów naukowych: A). Berotralstat nie jest rekomendowany do stosowania u kobiet w ciąży, ze względu na brak opublikowanych dowodów klinicznych dotyczących stosowania w tej grupie chorych.
WAO EAACI 2022	inhibitory C1-esterazy Osoczo pochodne inhibitory C1-esterazy zalecane są jako leki 1. linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 87%, poziom dowodów naukowych: A). Osoczo pochodne inhibitory C1-esterazy są preferowane u kobiet w ciąży i karmiących piersią (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D).
PTD PTA 2020	inhibitory C1-esterazy Osoczo pochodne inhibitory C1-esterazy są lekami pierwszego wyboru w profilaktyce HAE-C1-INH. Inhibitory C1-INH podawane są podskórnie co 3-4 dni.
ASCIA 2022	inhibitory C1-esterazy Dożylnie C1-INH są zalecane jako leczenie 2. linii w LTP u chorych, u których występuje równowartość ≥ 8 ostrych napadów HAE w miesiącu. Zalecana dawka wynosi 1000 j.m. dożylnie 2 razy w tygodniu, chociaż niektórzy chorzy wymagają wyższego dawkowania w celu uzyskania korzyści. W badaniach klinicznych wykazano, że podskórne C1-INH podawane 2 razy w tygodniu stanowią lepszą opcję leczenia ze względu na łatwość podania i skuteczność w porównaniu do C1-INH i.v.
US HAEA 2021	inhibitory C1-esterazy Dożylnie lub podskórne C1-INH są lekami pierwszego wyboru w profilaktyce HAE-C1-INH [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki] W czasie ciąży i karmienia piersią C1-INH jest lekiem zalecanym do stosowania profilaktycznie [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
ESID & ERN RITA 2020		C1-INH podawane dożylnie oraz podskórnie są stosowane w ramach profilaktyki HAE.
Betschel 2019		C1-INH są skuteczne w długoterminowej profilaktyce u chorych z HAE typu I/II [poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna] Podskórne C1-INH powinny stanowić lek pierwszej linii w długoterminowej profilaktyce u chorych z HAE typu I/II [poziom dowodów: konsensus; siła rekomendacji: silna]
GSA 2019		C1-INH może być stosowany nie tylko w leczeniu ostrych napadów, ale także w długoterminowej profilaktyce. Wymagane są regularne kontrole (przynajmniej raz w roku) w celu oceny skuteczności i konieczności kontynuacji długotrwałej profilaktyki lub możliwości przejścia na leczenie ratunkowe.
WAO EAACI 2022	pochodne androgenowe (danazol, stanozolol)	Pochodne androgenowe wymieniane są wyłącznie jako terapia drugiej linii w długoterminowej profilaktyce HAE (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: C). Pochodne androgenowe są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży. W wytycznych wskazano również, że decyzja dotycząca leczenia androgenami powinna być podejmowana z ostrożnością ze względu na niekorzystne działanie anaboliczne tych leków oraz liczne interakcje lekowe i przeciwwskazania do ich stosowania. Podkreślono również, że działania niepożądane związane ze stosowaniem androgenów dotyczą większości chorych i ich stosowanie wymaga ścisłego monitorowania chorego.
PTD PTA 2020		Wytyczne wymieniają androgeny jako leki stosowane w ramach profilaktyki, jednak ich zastosowanie jest ograniczone licznymi działaniami niepożądanymi. Leki te, nie mogą być również podawane kobietom w ciąży, karmiącym piersią oraz dzieciom.
ASCIA 2022		Danazol był historycznie stosowany w LTP, jednak jego stosowanie jest ograniczone odpowiednio przez skutki uboczne i względny brak skuteczności. Niskie dawki danazolu (≤ 100 mg/dobę) są skuteczne u niektórych chorych i dobrze tolerowane, ale niosą ze sobą długoterminowe ryzyko i wymagają ciągłego monitorowania.
ESID & ERN RITA 2020		Pochodne androgenowe nie są obecnie rekomendowane do stosowania w ramach leczenia profilaktycznego, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne inne opcje leczenia nie są dostępne. W wytycznych, leczenie za pomocą pochodnych androgenowych określono jako metody stosowane „historycznie” i wskazano na ograniczoną skuteczność i wysokie ryzyko działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem.
GSA 2019		Ze względu na fakt, że androgeny nie są zatwierdzone w Niemczech oraz były często stosowane w przeszłości na podstawie nieprawidłowych wskazań i w zbyt dużych dawkach z wynikającymi z tego następstwami, zaleca się, aby ta forma leczenia (jeśli w ogóle jest rozważana) była przeprowadzana w ośrodku leczenia HAE. Wskazania do długotrwałej profilaktyki farmakologicznej muszą uwzględniać zatwierdzone alternatywy leczenia, ryzyko związane z androgenami oraz sytuację osobistą chorego. Dawka danazolu powinna wynosić 200 mg lub mniej na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki aż do osiągnięcia najniższej możliwej dawki, przy której objawy są ograniczane.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
WAO EAACI 2022	leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)	Leki antyfibrynolityczne nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE.
PTD PTA 2020		Kwas traneksamowy stosowany jest jedynie w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych zalecanych opcji terapeutycznych. Nie jest wskazane stosowanie leków antyfibrynolitycznych u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.
ASCIA 2022		Kwas traneksamowy był historycznie stosowany w LTP, jednak jego stosowanie jest ograniczone odpowiednio przez skutki uboczne i względny brak skuteczności. Kwas traneksamowy jest dostępny w ramach programu świadczeń farmaceutycznych w postaci tabletek 500 mg, a także w postaci wstrzyknieć. Dzienna dawka kwasu traneksamowego wynosi 30-50mg/kg dziennie w dwóch lub trzech dawkach, co może skutkować przyjęciem nawet dziesięciu dużych tabletek dziennie. Kwas traneksamowy może być stosowany u młodzieży jako pierwsza linia leczenia LTP.
US HAEA 2021		W początkowym długoterminowym leczeniu profilaktycznym HAE z prawidłowym C1-INH należy rozważyć stosowanie leków antyfibrynolitycznych [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]
ESID & ERN RITA 2020		Kwas traneksamowy nie jest obecnie rekomendowany do stosowania w ramach leczenia profilaktycznego, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne inne opcje leczenia nie są dostępne. W wytycznych, leczenie za pomocą kwasu traneksamowego określono jako metodę stosowaną „historycznie” i wskazano na ograniczoną skuteczność i wysokie ryzyko działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem.
GSA 2019		W długotrwałej profilaktyce, dwa leki antyfibrynolityczne okazały się skuteczne w leczeniu HAE-C1-INH, tj.: kwas epsilon-aminokapronowy i kwas traneksamowy. Należy stosować dawkę początkową 20-50 mg/kg masy ciała do maksymalnie 3 g u dorosłych. Dawka dzienna powinna być następnie zmniejszana do najniższej skutecznej dawki.
US HAEA 2021	hormony steroidowe (progestagen)	W początkowym długoterminowym leczeniu profilaktycznym HAE z prawidłowym C1-INH należy rozważyć stosowanie leków zawierających wyłącznie progestagen [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]
GSA 2019		Progestagen może być skuteczny w leczeniu kobiet z HAE-C1-INH, jednak korzystne efekty leczenia progestagenami są mniej istotne w porównaniu z profilaktyką z użyciem C1-INH lub pochodnych androgenów. Leczenie nie powinno być stosowane w skojarzeniu z androgenami oraz kwasem traneksamowym.

WAO EAACI 2022

Siła rekomendacji

silna („rekomendujemy”) – silne przekonanie o słuszności danego postępowania;

słaba („sugerujemy”) – słabe przekonanie o słuszności danego postępowania;

Poziom dowodów

A – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wysokiej jakości;

B – badanie RCT o niższej jakości (np. niska liczebność próby, pojedyncze zaślepienie);

C – badanie porównawcze o ograniczonej wiarygodności (nierandomizowane, mała liczebność próby, niezaślepienie) lub badanie retrospektywne;

D – opinia ekspertów

US HAEA 2021

Siła rekomendacji:

Silna rekomendacja – autorzy byli pewni rekomendacji w oparciu o istniejące dowody lub jeśli stosunek ryzyka do korzyści był przekonujący;

Słaba rekomendacja – w przypadku braku jednego z ww. czynników, rekomendację uznawano za słabą.

Poziom dowodów:

Wysoki – dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań kontrolowanych lub badań obserwacyjnych o bardzo dużej i klinicznie istotnej wielkości efektu;

Umiarkowany – dowody pochodzące z badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami lub badań obserwacyjnych z wyraźną i spójną wielkością efektu;

Niski – dowody które nie osiągnęły wysokiego lub umiarkowanego poziomu dowodu.

Betschel 2019:

Siła rekomendacji:

Rekomendacje mogą być mocne lub słabe

Siła rekomendacji jest określana przez

- jakość dowodów: im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że silna rekomendacja jest uzasadniona;
- równowagę między skutkami pożądanymi i niepożądanymi: im większa różnica między skutkami pożądanymi i niepożądanymi, tym większe prawdopodobieństwo, że rekomendacja będzie silna;
- wartości i preferencje: im bardziej różnią się wartości i preferencje lub im większa jest niepewność co do wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo, że rekomendacja będzie słaba;
- koszty (alokacja zasobów): im wyższe koszty interwencji, tj. im więcej zużytych zasobów, tym niższe prawdopodobieństwo, że rekomendacja będzie silna.

Poziom dowodów:

Wysoki – "autorzy są bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu";

Umiarkowany – "autorzy są umiarkowanie pewni oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacznie inny.";

Niski – "pewność co do szacowanego efektu jest ograniczona: Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu.";

Bardzo niski – "bardzo mała pewność co do szacowanego efektu: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu."

3.7.1.1. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu napadów HAE.

Obecnie w Polsce, w ramach analizowanego wskazania (długoterminowe leczenie profilaktyczne napadów HAE) finansowany jest wyłącznie jeden lek (lanadelumab) w ramach Programu Lekowego B.122.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce wymienionych w wytycznych klinicznych leczenia HAE

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
lanadelumab (Takhzyro®)		Lek refundowany w ramach Programu Lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu” (ICD-10: D84.1) w populacji chorych w wieku ≥ 12 r.ż. Poziom odpłatności: bezpłatnie	Rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u chorych w wieku 2 lat i starszych
berotralstat (Orladeyo®)		<u>Lek nierefundowany w Polsce</u>	Rutynowe zapobieganie nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat
inhibitory C1-esterazy	Cinryze®	<u>Lek nierefundowany w Polsce</u>	- leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; - rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u chorych z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

⁵ Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
	Berinert 500®, Berinert 1500®	<u>Lek nierefundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu (długoterminowa profilaktyka napadów w przebiegu HAE).</u> Lek finansowany w ramach wykazu leków refundowanych A w następujących wskazaniach: - przerywanie ostrego, zagrażającego życiu napadu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; -przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród) - poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i > 65 r.ż.	- wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II - leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym
	Berinert 2000®, Berinert 3000®	<u>Lek nierefundowany w Polsce⁷</u>	Zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i chorych dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy
po pochodne androgenowe	danazol (Danazol Polfarmex®)	<u>Lek nierefundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu (długoterminowa profilaktyka napadów w przebiegu HAE).</u> Lek finansowany w ramach wykazu leków refundowanych A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz	- 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 chorych, u których inne leczenie jest nieskuteczne; - dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej.

⁷ Berinert 2000® i Berinert 3000® w maju 2023 r. uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa ATOMiT we wskazaniu zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u ciężarnych chorych z niedoborem inhibitora C1-esterazy w Programie Lekowym „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)“

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
		- we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych > 65 r.ż.	Lek powinien być stosowany tylko u chorych, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane.
	stanozolol (Winstrol®)	Lek niezarejestrowany w Europie	b/d
leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) – Exacyl®, Tranexamic acid Accord®, Tranexamic acid Baxter®, Tranexamic Acid Tillomed®		<u>Lek nierefundowany w Polsce</u>	Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u osób dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz poszczególnych *Charakterystyk Produktów Lekniczych*

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna na świecie

Praktyka kliniczna leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmuje zmianę stylu życia, terapię na żądanie (leczenie ratunkowe) a także krótkoterminową (STP) oraz długoterminową profilaktykę (LTP).

Główne zalecenia dotyczące leczenia HAE to m.in.:

- Unikanie wyzwalaczy napadów HAE: urazy, stres, zmęczenie, gorączka, środki antykoncepcyjne zawierające estrogen oraz leki przeciwnadciśnieniowe mogą wywołać napady HAE. Zaleca się edukację chorych na temat czynników mogących wywołać napad;
- Leczenie ratunkowe: napady HAE są bolesne, wyniszczające i mogą zagrażać życiu, w związku z czym zaleca się, aby wszystkie napady były rozważane do leczenia ratunkowego, co jest niezbędne do skrócenia czasu ich trwania i łagodzenia objawów. Leczenie ratunkowe obejmuje dożylnie inhibitory C1, inhibitory kalikreiny lub antagonistów receptora bradykininy B2;
- STP: zaleca się rozważenie krótkoterminowej profilaktyki przed zabiegami medycznymi, chirurgicznymi lub stomatologicznymi oraz innymi sytuacjami wywołującymi napady. Preferowane leczenie obejmuje dożylnie podawanie C1-INH;
- LTP: celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej kontroli choroby, co oznacza brak napadów. Zalecane leczenie pierwszej linii obejmuje C1-INH, lanadelumab i berotralstat. Androgeny o zmniejszonej aktywności są zalecane tylko w przypadku niepowodzenia leczenia 1. linii, a leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy) nie są zalecane z powodu braku dowodów na ich skuteczność [WAO EAACI 2022].

Obecnie, jedynym podejściem terapeutycznym, które może umożliwić chorym osiągnięcie pełnej kontroli nad chorobą, jest długoterminowa profilaktyka. Podobnie jak w przypadku terapii na żądanie, krótkoterminowa profilaktyka jest tymczasowym rozwiązaniem i nie pozwala chorym na osiągnięcie całkowitej kontroli nad chorobą. Strategie postępowania obejmujące wyłącznie krótkoterminową profilaktykę prawdopodobnie nie będą wystarczające dla wielu chorych z HAE, ponieważ nie zapobiegają występowaniu napadów, a zatem nie odnoszą się do kluczowego czynnika powodującego obciążenie chorobą. Warto zauważyć, że napady HAE mogą nadal występować po ekspozycji na czynnik wyzwalający dla którego zastosowano krótkoterminową profilaktykę, co oznacza, że chorzy mogą nadal wymagać leczenia na żądanie pomimo stosowania profilaktyki krótkoterminowej [WAO EAACI 2022].

Podsumowując, leczenie chorych za pomocą terapii na żądanie i krótkoterminowej profilaktyki prawdopodobnie nie pozwoli większości chorym z HAE na osiągnięcie pełnej kontroli choroby. W związku z powyższym, konieczna jest długoterminowa profilaktyka, która umożliwia skuteczne zapobieganie występowaniu napadów HAE lub znaczną redukcję ich częstości.

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Leczenie chorych z HAE w Polsce definiują przede wszystkim zapisy Programu Lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Warto zaznaczyć, że do stycznia 2025 r. kryteria kwalifikacji do leczenia lanadelumabem w programie lekowym obejmowały występowanie minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Zgodnie z Obwieszczeniem obowiązującym od 1 stycznia 2025 r. kryteria kwalifikacji do leczenia LAN zostały złagodzone, tj. obniżono liczbę wymaganych napadów do 6 w czasie 6 miesięcy oraz usunięto kryterium dotyczące ich lokalizacji.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu Lekowego, do leczenia BER lub LAN kwalifikowani będą chorzy spełniający następujące kryteria:

- rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II;
- wiek od 12 roku życia;
- udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie lanadelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Chory jest wyłączany z programu m.in. w przypadku gdy w czasie 6 miesięcznej terapii średnia miesięczna występowania zagrażających życiu ataków nie zmniejszyła się o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie.

Monitorowanie chorego w programie opisano w rozdziale 3.5.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]⁸.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁸ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Obciążenie kliniczne HAE wynika z nawracających, nieprzewidywalnych w czasie epizodów obrzęku (napadów HAE), które mogą być bolesne, zmieniające wygląd lub nawet potencjalnie zagrażające życiu [Lumry 2020].

W badaniu skuteczności ikatybantu w praktyce klinicznej, mediana czasu trwania napadu wśród nieleczonych chorych wyniosła 48 godzin [Maurer 2013]. Średnia częstość występowania napadów, zgodnie z ankietą przeprowadzoną wśród 445 chorych na HAE w USA, wyniosła 11,1 napadów w czasie 6 miesięcy [Banerji 2020]. Może to skutkować wystąpieniem nawet około 44 dni w roku w stanie napadu HAE wśród chorych niestosujących leczenia profilaktycznego. W badaniu z 2021 r. z udziałem 242 chorych z Francji, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Kanady, Australii, Szwajcarii, Niemiec i Austrii aż 21,9% chorych zgłaszało napady trwające ≥ 3 dni, natomiast 50% chorych zgłaszało, że ostatni napad dotknął więcej niż 1 miejsce na ciele. Więcej niż 50% chorych zgłaszało zmęczenie oraz ból i opuchliznę brzucha. Obrzęk kończyn, nudności, biegunka, zawroty głowy oraz ból w miejscach innych niż brzuch były zgłaszane przez 20,2% do 38,0% chorych. Objawy zagrażające życiu, takie jak opuchlizna gardła lub ust, trudności w przełykaniu oraz trudności w oddychaniu były zgłaszane przez odpowiednio 9,9%, 7,0% i 7,0% chorych. Dodatkowo, ≥ 1 wizyta na pogotowiu ratunkowym i hospitalizacja była zgłaszana przez aż 37,6% i 19,4% chorych [Mendivil 2021].

Natomiast w badaniu *European Burden of Illness* z 2014 r., w którym wzięło udział 186 chorych (niektórzy byli objęci długoterminową profilaktyką, chociaż nie podano odsetka chorych) z Hiszpanii, Niemiec i Danii, 88% chorych doświadczyło napadu w czasie ostatnich 6 miesięcy. Więcej niż 1 napad HAE na tydzień odnotowano u 21% chorych, natomiast 38% chorych doświadczyło więcej niż 1 napad na miesiąc [Caballero 2014].

Mediana czasu trwania napadu HAE zawiera się w przedziale 12-24 godzin, nawet jeśli chorzy przyjmą terapię ratunkową w czasie godziny od wystąpienia objawów, co wskazuje, że samo leczenie ratunkowe nie jest wystarczające, aby pomóc chorym w radzeniu sobie z ich stanem. Dodatkowo, prawdopodobieństwo przerwania napadu różni się w zależności od jego umiejscowienia. W przypadku napadów na twarzy/szyi lub w obrębie dróg oddechowych/krtaniowych wynosi ono 100%, podczas gdy dla napadów zlokalizowanych w okolicy genitaliów i pośladków wynosi 58%. Biorąc pod uwagę, że 67% napadów HAE wiąże się z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego, a 74% wiąże się z obrzękiem o nasileniu

od umiarkowanego do silnego, długotrwałe napady HAE są znacznym obciążeniem dla chorych i potrzebne są metody leczenia, które zmniejszają częstość i czas ich trwania [Caballero 2014].

Napady HAE mają istotny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność chorych zarówno w czasie ich trwania, jak i pomiędzy nimi. Obciążenie chorych związane z HAE wynika przede wszystkim z nawracających i nieprzewidywalnych w czasie napadów, a także przewlekłego charakteru choroby. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy często współwystępuje z zaburzeniami psychicznymi, ze względu na odczuwanie przez chorych znacznego strachu i niepokoju w oczekiwaniu na kolejny napad HAE (chorzy często cierpią na depresję i/lub lęk). Dodatkowo, chorzy z HAE często dokonują modyfikacji stylu życia, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia napadu [Lumry 2020]. U 26 chorych ocenianych w 2012 roku, 39% zgłosiło objawy depresji, przy czym u 3,9% chorych objawy te były ciężkie. Niepokój był zgłaszany znacznie częściej niż w populacji ogólnej, przy czym 15% chorych zgłaszało łagodny (7,5%), umiarkowany (3,75%) lub silny (3,75%) niepokój. Dodatkowo, lęk i depresja są czynnikami wyzwalającymi napady HAE, co prowadzi do błędnego koła zwiększonego stresu emocjonalnego i większej częstości napadów [Lumry 2020]. Wpływ na jakość życia jest znaczący, niezależnie od lokalizacji napadu, a nawet niewielki obrzęk kończyny może zostać oceniony przez chorego jako ciężki, gdyż może wpływać na jego zdolność do pracy [Bork 2021, Savarese 2018, Lumry 2020, Caballero 2014]. Warto jednak pamiętać, że obrzęk w okolicach jamy ustnej i gardła, a zwłaszcza krtani może zagrażać życiu [Bork 2012]. Co więcej, w przypadku ciężkich, zagrażających życiu napadów HAE, istotna jest szybka interwencja medyczna. Dla wielu chorych, możliwość doraźnego, szybkiego leczenia ratunkowego jest jednak ograniczona ze względu na miejsce zamieszkania i dostępność placówki medycznej czy dostępność leków ratunkowych [PTA 2018, HAEi 2024].

Choroba utrudnia edukację, karierę, aktywność społeczną i codzienne życie chorych. Odpowiednio 48,1% i 57,5% chorych stwierdziło, że ich wykształcenie i rozwój kariery zostały utrudnione z powodu HAE [Caballero 2014, Lumry 2010]. W ankiecie przeprowadzonej wśród 445 chorych na HAE w USA, objawy związane z HAE w czasie upływającego tygodnia wpływały na produktywność chorych średnio przez ok. 2 godziny i zdolność do wykonywania aktywności niezwiązanych z pracą średnio przez ok. 3 godziny. Średni spadek produktywności oszacowano na 3,3% w przypadku osób, które nie doświadczyły napadu w czasie ostatnich 6 miesięcy i niemal 40% w przypadku osób, które doświadczyły w tym czasie ≥ 13 napadów. Odsetek chorych zatrudnionych jest wyższy wśród chorych bez napadów w porównaniu do chorych doświadczających ≥ 13 napadów w czasie ostatnich 6 miesięcy. W tych grupach

zatrudnionych było odpowiednio 80% i 52% chorych. Napady HAE obejmujące wyłącznie twarz były na ogół powiązane z większą absencją (26,5%), prezenteizmem (44%) i spadkiem produktywności w pracy (48%) niż napady obejmujące inne lokalizacje. Upośledzenie aktywności było największe u chorych, u których ostatni napad HAE dotyczył brzucha i gardła (77%), a najniższy u chorych, u których napad wystąpił w obrębie kończyn (33%) [Banerji 2020]. Warto również zaznaczyć, że zgodnie z danymi z badania przeprowadzonego w Polsce, wśród chorych z ciężkim przebiegiem HAE, nawet 50% opuszcza średnio 3 dni w pracy w miesiącu. Dodatkowo, aż 58% chorych wskazało, że czuje ograniczenie w wykonywanej pracy i w nauce, a 21% chorych zgłosiło brak samodzielności życiowej lub jej zmniejszenie [Kucharczyk 2020].

Istotną rolę w opiece nad zdrowiem chorych z przewlekłymi zaburzeniami odgrywają opiekunowie, którzy współuczestniczą w obciążeniach związanych z chorobą i leczeniem. Ponad połowa (52%) chorych z HAE zgłasza, że wymaga pomocy opiekunów podczas napadu [Aygören-Pürsün 2014]. Opiekunowie chorych z HAE doświadczają niepokoju związanego z napadami, pomagając w podawaniu leków oraz w codziennych czynnościach [Craig 2021]. Opieka nad chorym z napadem HAE często skutkuje absencją w pracy czy zaniedbaniem zobowiązań edukacyjnych, co dodatkowo podkreśla społeczne obciążenie związane z HAE. Opiekunowie chorych doświadczających dużego bólu w czasie ostatniego obserwowanego napadu tracili aż 2 dni pracy, natomiast opiekunowie chorych, którzy nie doświadczyli bólu lub doświadczyli bólu o umiarkowanym nasileniu w związku z napadem tracili 1 dzień pracy. Dodatkowo, aż połowa opiekunów zgłaszała, że opieka nad chorym utrudnia ich rozwój edukacyjny i/lub zawodowy [Aygören-Pürsün 2014].

Wrodzony obrzęk naczyń ruchowych powoduje znaczne obciążenie ekonomiczne dla chorych, płatników opieki zdrowotnej i społeczeństwa ze względu na bezpośrednie medyczne i pośrednie koszty leczenia napadów, które przyczyniają się do ponoszenia znacznych kosztów związanych z tą chorobą. Całkowity roczny koszt leczenia HAE jest zależny od ciężkości napadów. Dla chorego z łagodnymi napadami całkowite średnie roczne koszty bezpośrednie (hospitalizacja, wizyty na oddziale ratunkowym, leczenie farmakologiczne, wizyty u lekarza) oraz pośrednie (transport, opieka nad dziećmi, absencja w pracy i prezenteizm) wyniosły ponad 14 tys. dolarów, a 75% tej wartości stanowiły koszty pośrednie. Dla chorego z napadami o nasileniu umiarkowanym całkowity średni roczny koszt wyniósł niemal 27 tys. dolarów (64% kosztów stanowiły koszty pośrednie). Występowanie ciężkich napadów HAE skutkowało kosztami całkowitymi w wysokości niemal 96,5 tys. dolarów na

chorego rocznie, przy czym niemal 70% tych kosztów stanowiły hospitalizacje i wizyty na oddziale ratunkowym [Cardarelli 2018].

Zgodnie z wytycznymi *WAO EAACI 2022*, głównym celem leczenia HAE jest osiągnięcie pełnej kontroli choroby, definiowanej jako brak napadów [WAO EAACI 2022]. W związku z tym, należy rozważyć terapię profilaktyczną, gdy samo leczenie ratunkowe nie pozwala osiągnąć tego celu [Henry Li 2019]. Co istotne, zastosowanie skutecznej, długoterminowej profilaktyki HAE umożliwi również redukcję liczby napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego, co przełoży się na mniejsze obciążenie chorych i ich opiekunów oraz poprawę jakości życia [WAO EAACI 2022].

Wszystkie, inne niż berotralstat zarejestrowane terapie profilaktyczne są podawane poprzez wstrzyknięcie podskórne lub dożylnie, co może stanowić poważne obciążenie dla chorych i opiekunów, ze względu na wymagania dotyczące przechowywania i podawania terapii iniekcyjnych (konieczność przechowywania leku w niskiej temperaturze, transport i utylizacja strzykawek i igieł, umiejętności i czas wymagany do wykonania złożonych procesów rekonstrukcji i podawania leku). Ponadto, samodzielne podawanie leku może być problematyczne dla chorych cierpiących na fobię igłową lub osób z problemami z dostępem żylnym. Potwierdza to niedawno przeprowadzone badanie, które wykazało, że większość chorych otrzymujących profilaktykę HAE zgadza się, że igły i proces wstrzykiwania/infuzji są nieprzyjemne. Ponadto, wielu z nich ma problemy z dostępem żylnym, doświadcza reakcji w miejscu wstrzyknięcia i/lub uważa, że przechowywanie i przygotowywanie leków jest niewygodne. Badania opinii chorych przeprowadzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w 2017 r. wykazały, że chorzy dostrzegają niezaspokojone zapotrzebowanie na nowe metody leczenia z mniej uciążliwymi drogami podawania [Wedner 2021]. Dodatkowo, opiekunowie mogą odczuwać niepokój związany z koniecznością podawania profilaktyki iniekcyjnej i uważać terapie iniekcyjne za obciążające. Niezaspokojoną potrzebę w zakresie wygodnej drogi podania leku zgłaszają również chorzy w Polsce. Zgodnie z wynikami badania, przeprowadzonego wśród chorych z ciężkim przebiegiem HAE, aż 69% chorych ma problem z dożylnym podaniem leku, ze względu na zniszczone wielokrotnym podawaniem leku żyły. Warto zaznaczyć, że ograniczenia związane z drogą podania leku są również dostrzegane przez ekspertów klinicznych leczenia HAE w Polsce. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza na terapię o wygodniejszej drodze podania, a dostęp do berotralstatu podawanego doustnie mógłby wpłynąć na poprawę sytuacji chorych w analizowanym wskazaniu. Dlatego łatwe w podawaniu, skuteczne, nowe terapie

profilaktyczne HAE przyniosłyby korzyści zarówno opiekunom, jak i chorym [Craig 2021a, AOTMiT 2023, Kucharczyk 2020].

Obecnie, jedyna doustna długoterminowa terapia profilaktyczna obejmuje atenuowane androgeny oraz kwas traneksamowy, jednak ich stosowanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Zarówno androgeny, jak i kwas traneksamowy nie są zarejestrowane jako LTP w HAE i mają nieudowodnioną i/lub umiarkowaną skuteczność. Stosowanie androgenów jest ponadto ograniczone licznymi przeciwwskazaniami, kwestiami bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu oraz poważnymi globalnymi niedoborami dostaw. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, androgeny mogą być stosowane wyłącznie jako 2. linia LTP (z licznymi ograniczeniami), natomiast kwas traneksamowy nie jest zalecany jako LTP [WAO EAACI 2022].

Warto zwrócić uwagę również na to, że finansowany w Polsce lanadelumab podawany jest chorym we wstrzyknięciu podskórnym co 2 lub co 4 tygodnie [ChPL Takhzyro®]. Lanadelumab jest jedynym lekiem finansowanym w HAE w Polsce. Istotne znaczenie ma zatem rozszerzenie chorym dostępu do większej ilości skutecznych i bezpiecznych terapii HAE. Dodatkowo, berotralstat stanowi szansę dla chorych, którzy nie reagują na leczenie LAN lub którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii iniekcyjnej.

Biorąc pod uwagę obciążenie związane z napadami HAE oraz preferencje chorych i opiekunów dotyczące terapii doustnych, nowa, bezpieczna, dobrze tolerowana i łatwa w podawaniu, doustna, długoterminowa terapia profilaktyczna wyeliminuje ograniczenia obecnych terapii profilaktycznych związane z drogą podania (wstrzyknięcie) oraz dostępnością, a tym samym zmniejszy obciążenie związane z HAE [Craig 2021a, Radojicic 2021].

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w długoterminowym leczeniu HAE stanowi produkt leczniczy Orladeyo®. Berotralstat jest pierwszym podawanym doustnie inhibitorem kalikreiny osoczowej wskazanym do profilaktyki w celu zapobiegania napadom HAE u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat. Berotralstat nie wymaga przygotowywania roztworu do infuzji czy przechowywania w lodówce. Preferencje chorych dotyczące wyboru drogi podania (z przewagą dla leków doustnych w porównaniu z lekami do wstrzykiwań) są dobrze udokumentowane, a wielu chorych z HAE-C1-INH oczekuje skutecznego leku profilaktycznego, cechującego się wygodną drogą podania [Zuraw 2021].

Co istotne, skuteczność i bezpieczeństwo BER w leczeniu HAE wykazano w randomizowanym, kontrolowanym PLC (BSC)⁹ badaniu fazy III (*APeX-2*). Stosowanie berotralstatu w dawce 150 mg wiąże się z istotną redukcją częstości napadów HAE w porównaniu z BSC po 24 tygodniach leczenia oraz z wyraźną i trwałą redukcją napadów u chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowe leczenie. Ponadto, BER 150 mg wykazał znaczącą poprawę jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych u chorych, którzy ukończyli 96-tygodniową terapię. Co ważne, BER jest dobrze tolerowany, a żaden chory w badaniu *APeX-2* nie doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem o 3. lub 4 stopniu nasilenia [Zuraw 2021, Kiani-Alikhan 2024].

Połączenie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji z wygodnym doustnym dawkowaniem leku raz dziennie sprawia, że **berotralstat jest istotną terapią w leczeniu chorych z HAE**. Kluczowym celem w leczeniu HAE-C1-INH jest umożliwienie chorym prowadzenia normalnego życia. Zapewnienie im skutecznego, doustnego, ukierunkowanego leku do stosowania w ramach długoterminowej profilaktyki jest ważnym krokiem w kierunku osiągnięcia tego celu [Zuraw 2021].

⁹ Chorzy w badaniu *APeX-2* musieli mieć dostęp do ≥ 1 metody leczenia ratunkowego (tj. ikatybant, osoczopochodne C1-INH, ekalantyd lub rekombinowany C1-INH) do przerywania ostrych napadów HAE, które odzwierciedla BSC. W ramach niniejszej analizy, dla grupy chorych przyjmującej placebo w badaniu *APeX-2*, używano więc oznaczenia PLC (BSC).

4. Interwencja – berotralstat

Produkt leczniczy Orladeyo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 kwietnia 2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioCryst Ireland Limited. Produkt leczniczy Orladeyo® dostępny jest w postaci kapsułek twardych. Każda kapsułka zawiera 150 mg berotralstatu¹⁰. [ChPL Orladeyo®].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Orladeyo®

Kod ATC¹¹	<u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> inne leki hematologiczne, leki stosowane w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego <u>Kod ATC:</u> B06AC06
Działanie leku	Berotralstat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej i uwalnia bradykininę będącą silnym wazodylatatorem, który zwiększa przepuszczalność naczyniową. U chorych z HAE wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania C1-INH upośledzona jest prawidłowa regulacja aktywności kalikreiny osoczowej, co powoduje niekontrolowany wzrost aktywności tego enzymu w osoczu i uwalnianie bradykininy, co z kolei prowadzi do napadów HAE z obrzękiem (obrzękiem naczynioruchowym).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Orladeyo® jest wskazany do stosowania w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zgodnie z ChPL Orladeyo® zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki berotralstatu chory powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, nie przekraczając stosowania jednej dawki na dobę. Produkt leczniczy Orladeyo® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach Programu Lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu” (ICD-10: D84.1)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Kompetencje niezbędne do zastosowania leku obejmują znajomość wskazań rejestracyjnych, dawkowania, interakcji lekowych oraz specyficznych warunków,

¹⁰ Ponadto w niektórych badaniach klinicznych dla BER badano również dawkę 110 mg. Nie została ona jednak zatwierdzona ani wprowadzona do obrotu w Europie (jest niezgodna z ChPL Orladeyo®) i dlatego nie będzie uwzględniana w niniejszej analizie.

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Zaleca się również regularne monitorowanie chorego podczas leczenia, aby zapewnić odpowiednią opiekę i monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Produkt leczniczy Orladeyo® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W takich przypadkach należy zastosować leczenie indywidualne zatwierdzonym doraźnym produktem leczniczym. Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych z HAE i prawidłową aktywnością inhibitora esterazy C1 nie są dostępne. Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych o masie ciała <40 kg nie są dostępne. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych chorych. U chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone stężenie berotralstatu w surowicy, które wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych chorych. Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych chorych. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie chorego. Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych z niezależnymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak zaburzenia gospodarki elektrolitowej, występujące już wydłużenie odstępu QT (nabyte lub rodzinne), podeszły wiek lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT, nie są dostępne. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych chorych. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie chorego. Ekspozycja na berotralstat może być zwiększona w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów glikoproteiny (P-gp) i inhibitorów białka oporności raka piersi (BCRP), ale nie jest konieczne dostosowanie dawki. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp i BCRP zaleca się ściśle monitorowanie chorego pod kątem zdarzeń niepożądanych. Berotralstat jest substratem P-gp i BCRP. Induktory P-gp i BCRP (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) mogą zmniejszać stężenie berotralstatu w osoczu, prowadząc do zmniejszenia jego skuteczność. Nie zaleca się stosowania induktorów P-gp i berotralstatu. Berotralstat, jako umiarkowany inhibitor cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), może zwiększać stężenie doustnych leków antykoncepcyjnych metabolizowanych przez CYP3A4. W przypadku jednoczesnego stosowania dezogestrelu nie jest zalecane dostosowanie dawki. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia berotralstatem i co najmniej przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Berotralstat nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt, stwierdzono przenikanie berotralstatu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Berotralstat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Orladeyo® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Do głównych działań niepożądanych leku należą: ból głowy (R51)*, ból brzucha (R10.4)*, biegunka (A09)*, wymioty (R11)*, nudności (R11)*, refluks żołądkowo-przełykowy (K21.9)*, wzdęcia (R14)*, wysypka (R21)*, wzrost aktywności AlAT (R74)*, wzrost aktywności AspAT (R74)*
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Orladeyo® oraz Obwieszczenia MZ

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania berotralstatu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania berotralstatu we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania berotralstatu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH¹³ (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁴ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- IQWiG (niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej) – <https://www.iqwig.de/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;

¹² Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹³ 5 września 2024 r. CADTH zmieniła nazwę na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*), <https://www.cda-amc.ca/>

¹⁴ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 6 rekomendacji [CADTH 2023, SMC 2022, NICE 2021, HAS 2021, G-BA 2021, IQWiG 2021].

W 2022 roku SMC wydało pozytywną rekomendację dla berotralstatu w leczeniu chorych na HAE w wieku ≥ 12 r.ż., doświadczających ≥ 2 istotnych klinicznie napadów na miesiąc. Agencja uzasadnia swoją decyzję istotną statystycznie wyższą skutecznością BER w porównaniu z PLC (BSC) w zakresie redukcji napadów w badaniu APeX-2, która utrzymywała się do 96 tyg. stosowania. Ponadto, zgodnie z opinią SMC, BER wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa [SMC 2022].

Pozytywną warunkowo rekomendację dla BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż. wydał w 2023 roku CADTH. Według ekspertów, berotralstat może uzyskać pozytywną rekomendację po spełnieniu warunków, obejmujących: oparcie refundacji na kryteriach zastosowanych wcześniej dla LAN, obniżeniu ceny oraz stosowania BER bez skojarzenia z innymi lekami stosowanymi w długoterminowej profilaktyce HAE [CADTH 2023].

Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii zaleca refundację BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE u osób w wieku ≥ 12 lat, jednak warunkiem refundacji jest konieczność doświadczenia przez chorego ≥ 2 napadów HAE miesięcznie. Dodatkowo, leczenie BER powinno zostać przerwane, jeśli liczba napadów nie zmniejszy się o $\geq 50\%$ po 3 miesiącach. Agencja swoją decyzję uzasadnia udowodnioną klinicznie skutecznością BER w redukcji liczby napadów na miesiąc w porównaniu z PLC (BSC) [NICE 2021].

Pozytywną warunkowo rekomendację BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż. wydał w 2021 roku HAS. Zgodnie z opinią ekspertów, BER może zostać refundowany wyłącznie jako leczenie 2. linii, stanowiąc alternatywę dla preferowanego leczenia profilaktycznego 2. linii w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE. Agencja argumentuje swoją rekomendację brakiem badań klinicznych bezpośrednio porównujących BER z produktem leczniczym Cinryze® oraz produktem leczniczym Takhzyro®, a także brakiem dowodów pośrednich (z uwagi na istotne ograniczenia metodologiczne) [HAS 2021].

W związku z brakiem badań klinicznych porównujących BER z C1-INH, G-BA i IQWiG w 2021 roku stwierdziły, iż dodatkowe korzyści ze stosowania BER u chorych na HAE w wieku ≥ 12 r.ż. nie zostały udowodnione [G-BA 2021, IQWiG 2021].

Dodatkowo, na stronie AWMSG podano informację, że odstąpiono od przygotowania rekomendacji w związku z faktem, że produkt leczniczy Orladeyo® jest przedmiotem oceny NICE.

Warto zaznaczyć, że pozytywne/pozytywne warunkowe rekomendacje CADTH, SMC, NICE oraz HAS zostały wydane pomimo braku możliwości wykonania porównania pośredniego berotralstatu względem lanadelumabu i innych terapii w leczeniu napadów HAE. W rekomendacji *HAS 2021* zawarto informację, że wykonanie takiego porównania jest niewłaściwie ze względu na istotne ograniczenia metodologiczne i dużą heterogeniczność badań. Różnice w projekcie badań i charakterystyce chorych w badaniach oceniających skuteczność terapii w leczeniu HAE, zostały także dostrzeżone w rekomendacji *CADTH 2023*. Należy więc zaznaczyć, że berotralstat uzyskał pozytywne rekomendacje zagranicznych agencji HTA, pomimo braku bezpośrednich porównań z potencjalnymi komparatorami, natomiast jego skuteczność została oparta m.in. o wyniki randomizowanego badania *APeX-2*. Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Orladeyo® (berotralstat)	CADTH 2023	Pozytywna	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż.	CADTH rekomenduje objęcie refundacją BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż., tylko gdy spełnione są m.in. następujące warunki: - kryteria do refundacji BER powinny opierać się na stosowanych dotychczas kryteriach do refundacji LAN w ramach publicznych programów lekowych i być do nich odpowiednio dostosowane; - BER nie powinien być podawany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w długoterminowej profilaktyce HAE (np. inhibitorami C1-esterazy lub LAN). Chorzy leczeni w ramach długoterminowej profilaktyki wymagają dostępu do leków stosowanych w przerywaniu ostrych napadów; - wymagane jest obniżenie ceny BER.
	SMC 2022	Pozytywna	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż. doświadczający ≥ 2 istotnych klinicznie napadów na miesiąc	SMC rekomenduje objęcie refundacją BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż., którzy doświadczają ≥ 2 istotnych klinicznie napadów na miesiąc. SMC opiera swoją rekomendację na wynikach randomizowanego badania 3 fazy (APeX-2), w którym BER, wykazał istotną statystycznie skuteczność w zakresie redukcji liczby napadów w porównaniu z PLC (BSC) w 24. tyg. leczenia. W okresie obserwacji 48. oraz 96. tyg. stosowanie BER również wiązało się z dalszą redukcją częstości występowania napadów w porównaniu z wartościami na początku badania. Zgodnie z opinią SMC, BER wykazuje również akceptowalny profil bezpieczeństwa.
	NICE 2021	Pozytywna	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż.	NICE rekomenduje objęcie refundacją BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż., tylko gdy spełnione następujące warunki: - chorzy na HAE doświadczają ≥ 2 napadów w miesiącu; - leczenie BER zostaje przerwane, jeśli liczba napadów w miesiącu nie zmniejszy się o $\geq 50\%$ po 3 miesiącach.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Zgodnie z opinią NICE, dowody kliniczne sugerują, że BER jest skuteczny w redukcji częstości liczby napadów na miesiąc w porównaniu z PLC (BSC). BER można uznać za skuteczną oraz efektywną kosztowo terapię, u chorych z ≥ 2 napadami na miesiąc (z warunkiem przerwania leczenia BER, jeśli po 3 miesiącach liczba napadów nie zmniejszy się w wystarczającym stopniu).
	HAS 2021	Pozytywna	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż.	HAS rekomenduje objęcie refundacją BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż., wyłącznie jako leczenie 2. linii. Zgodnie z opinią HAS, BER stanowi alternatywę dla leczenia profilaktycznego 2. linii w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. HAS argumentuje swoją rekomendację brakiem badań klinicznych bezpośrednio porównujących BER z produktem leczniczym Cinryze® oraz produktem leczniczym Takhzyro®, a także brakiem dowodów pośrednich (z uwagi na istotne ograniczenia metodologiczne). Według HAS, przy wyborze odpowiedniego leczenia, należy kierować się stopniem nasilenia napadów, profilem bezpieczeństwa, drogą podania leku oraz preferencjami chorego.
	G-BA 2021	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż.	Zgodnie z opinią G-BA, za odpowiednią terapię porównawczą dla BER w długotrwałej profilaktyce napadów w przebiegu HAE uznano inhibitor C1-esterazy. W związku z brakiem badań klinicznych porównujących BER z inhibitorem C1-esterazy, dodatkowa korzyść ze stosowania BER nie została udowodniona.
	IQWiG 2021	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej	Chorzy na HAE w wieku ≥ 12 r.ż.	Zgodnie z oceną IQWiG, nie znaleziono żadnych odpowiednich danych potwierdzających dodatkowe korzyści z zastosowania BER w porównaniu do standardowej terapii z zastosowaniem C1-INH. W szczególności, nie zidentyfikowano żadnych istotnych badań kontrolowanych, które mogłyby potwierdzić skuteczność BER w zapobieganiu nawracającym napadom HAE. Warto zaznaczyć, że według IQWiG nie można przeprowadzić solidnego porównania pośredniego BER z terapiami C1-INH (w oparciu o badania CHANGE i COMPACT) ze względu na znaczne różnice w projektach badań, uwzględnionych punktach końcowych i terapii porównawczej.

Źródło: opracowanie własne

5. Wybór komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa 2011 z późn. zm.] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych (zarówno polskich jak i zagranicznych) jako leczenie 1. linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE wskazuje **lanadelumab** oraz **inhibitory C1-esterazy**. W niektórych wytycznych klinicznych w ramach LTP wymieniono także **pochodne androgenowe** (tj. danazol lub stanozolol) z zastrzeżeniem, że leczenie nie może być stosowane u kobiet w ciąży lub w okresie laktacji a ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane i interakcje lekowe.

Dodatkowo, w trzech odnalezionych wytycznych, wskazano również na możliwość zastosowania **leków antyfibrynolitycznych** (kwas traneksamowy). Jednocześnie podkreślono jednak, że kwas traneksamowy można stosować jedynie w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych zalecanych terapii, natomiast w innych wytycznych nie zalecono stosowania leków fibrynolitycznych w ramach LTP w HAE.

Niektóre z wytycznych klinicznych wskazują, że w początkowym długoterminowym leczeniu profilaktycznym HAE z prawidłowym C1-INH należy rozważyć stosowanie leków zawierających wyłącznie progestagen. Należy jednak zaznaczyć, że podtyp HAE z prawidłowym C1-INH występuje niezwykle rzadko, dlatego leków zalecanych jedynie w tym podtypie nie należy rozważać jako potencjalnych komparatorów dla BER.

Warto również zaznaczyć, że w wytycznych klinicznych zawarto także zalecenia dotyczące leków stosowanych w ramach krótkotrwałej profilaktyki leczenia napadów HAE a także leków ratunkowych, umożliwiających przerwanie ostrego napadu HAE. Leki te nie są jednak stosowane we wnioskowanej w ramach niniejszej analizy populacji docelowej w rutynowym zapobieganiu napadom rozumianym jako długoterminowa profilaktyka HAE.

Opcje terapeutyczne refundowane i stosowane w Polsce w analizowanym wskazaniu

Obecnie w Polsce, w ramach długoterminowego leczenia profilaktycznego HAE finansowany jest wyłącznie jeden lek – lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro®). Lek ten refundowany jest zgodnie z Programem Lekowym B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Do wymienionych w wytycznych inhibitorów C1-esterazy, dopuszczonych do obrotu na terenie Unii Europejskiej należą produkty lecznicze Cinryze®, Berinert 500/1500® oraz Berinert 2000/3000®. Produkt leczniczy Cinryze® zarejestrowany jest zarówno w leczeniu i zapobieganiu przed zabiegiem napadom HAE jak i w rutynowym zapobieganiu napadom HAE, jednak nie jest finansowany w Polsce oraz nie był poddany ocenie AOTMiT. Produkt leczniczy Berinert 500/1500® finansowany jest w ramach wykazu A, we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE oraz w przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym HAE. Wskazanie rejestracyjne Berinert 2000/3000® obejmuje zapobieganie napadom HAE, jednak lek ten nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Żaden z w/w inhibitorów C1-esterazy nie jest zatem finansowany w ramach długoterminowego, rutynowego zapobiegania napadom HAE (czyli w populacji docelowej dla berotralstatu) w Polsce.

Spośród wymienianych w wytycznych pochodnych androgenowych, dopuszczonym do obrotu na terenie Polski jest jedynie danazol. Lek ten, finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu A, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: autoimmunizacyjna oporna na leczenie małopłytkowość oraz zespół mielodysplastyczny. Zakres wskazań rejestracyjnych danazolu nie obejmuje jednak leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Z kolei wymieniany w wytycznych stanozolol nie jest zarejestrowany na terenie Europy. W 2015 r. stanozolol otrzymał również negatywną rekomendację AOTMiT, dotyczącą finansowania w ramach

importu docelowego, ze względu na nieliczne i niskiej jakości dowody kliniczne dotyczące skuteczności tej terapii [AOTMiT 2015].

Z kolei wskazany w wytycznych kwas traneksamowy nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, a zakres jego wskazań rejestracyjnych nie obejmuje wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stosowanie pochodnych androgenowych oraz leków fibrynolitycznych jest zatem możliwe w Polsce jedynie poza zakresem wskazań (off-label). Warto również zaznaczyć, że zgodnie z Analizą Weryfikacyjną AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Berinert 2000 i Berinert 3000 w zapobieganiu napadom HAE, wyбір pochodnych androgenowych i kwasu traneksamowego jako komparatorów został uznany jako niezasadny. Według ekspertów klinicznych, danazol i kwas traneksamowy są stosowane w HAE poza wskazaniami rejestracyjnymi, przez niewielką liczbę chorych (1-2%) oraz charakteryzuje je niska skuteczność oraz liczne działania niepożądane [AOTMiT AWA 2023].

Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, w Polsce w ramach leczenia obejmującego przerywanie ostrych napadów HAE, finansowany jest konestat alfa oraz ikatybant. Należy jednak zaznaczyć, że leki te stosowane są wyłącznie w ramach przerywania ostrych napadów jako leczenie ratunkowe i nie są wymienione w wytycznych klinicznych jako leczenie stosowane w analizowanej populacji chorych.

Podsumowując, po przeanalizowaniu powyższych zaleceń zawartych w najnowszych wytycznych klinicznych a także aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, stwierdzono, że najodpowiedniejszym komparatorem dla berotralstatu w analizowanym wskazaniu będzie **lanadelumab**.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie analizy wyboru komparatora, uwzględniającą zarejestrowane wskazanie produktów leczniczych, finansowanie zgodnie z Obwieszczeniem MZ, wytyczne kliniczne leczenia HAE [REDACTED] odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Tabela 7.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla berotralstatu w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE (długoterminowa profilaktyka napadów HAE)

Lek		Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według wytycznych klinicznych	Zarejestrowane wskazanie we wnioskowanej populacji	Finansowanie we wnioskowanym wskazaniu według Obwieszczenia MZ	Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych/ aktualna praktyka kliniczna w Polsce	Komparator dla BER
Takhzyro® (lanadelumab)		Tak ; większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie LAN w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE	Tak ; lek zarejestrowany w leczeniu napadów HAE w ramach długoterminowej profilaktyki	Tak ; lek finansowany w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE	Tak ; zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, LAN zalecany jest do stosowania w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE [AOTMiT AWA 2020, AOTMiT AWA 2023]	TAK
Inhibitory C1-esterazy	Cinryze®		Tak ; lek zarejestrowany w leczeniu napadów HAE w ramach długoterminowej profilaktyki	Nie ; lek nierefundowany w Polsce	Nie ; produkt leczniczy Cinryze® nie został wskazany przez ekspertów klinicznych jako terapia stosowana w ramach praktyki klinicznej w Polsce [AOTMiT AWA 2023]	NIE
	Berinert 500/1500®	Tak ; większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie inhibitorów C1-esterazy w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE	Nie ; lek niezarejestrowany w leczeniu napadów HAE w ramach długoterminowej profilaktyki HAE. Lek zarejestrowany w ramach profilaktyki przedzabiegowej oraz jako lek przerywający ostre napady HAE	Nie ; lek niefinansowany w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE. Lek finansowany w ramach wykazu A we wskazaniach rejestracyjnych.	Nie ; produkt leczniczy Berinert® nie może być traktowany jako lek stosowany w ramach długoterminowej terapii napadów HAE w Polsce [Kucharczyk 2020, AOTMiT AWA 2023]	NIE

Lek		Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według wytycznych klinicznych	Zarejestrowane wskazanie we wnioskowanej populacji	Finansowanie we wnioskowanym wskazaniu według Obwieszczenia MZ	Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych/ aktualna praktyka kliniczna w Polsce	Komparator dla BER
			(leczenie ratunkowe)			
	Berinert 2000/3000®		Tak; lek zarejestrowany w leczeniu napadów HAE w ramach długoterminowej profilaktyki	Nie; lek nierefundowany w Polsce	Nie; eksperci kliniczni wskazują na korzyści z zastosowania Berinert 2000/3000 głównie w leczeniu napadów HAE w populacji chorych kobiet w ciąży [AOTMiT 2023]	NIE
Leki androgenowe	np. Danazol Polfarmex® (danazol)	Tak; niektóre wytyczne kliniczne dopuszczają możliwość zastosowania pochodnych androgenowych w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (wskazano jednak na ograniczone zastosowanie ze względu na liczne działania niepożądane, interakcje lekowe oraz przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków)	Nie; lek niezarejestrowany w leczeniu napadów HAE	Nie; lek niefinansowany w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE.	Nie; zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, pochodne androgenowe są nierekomendowane w ramach długoterminowej profilaktyki HAE ze względu na niską skuteczność i liczne działania niepożądane [AOTMiT 2023]	NIE
	Winstrol® (stanozolol)			Nie; lek nierefundowany w Polsce (brak rejestracji w Europie)		NIE
Leki antyfibrynolityczne	np. Exacyl® (kwas traneksamowy)	Tak/Nie; niektóre wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania kwasu traneksamowego w ramach długoterminowej profilaktyki HAE, jednak w wytycznych PTD PTA 2020 zwraca się uwagę na fakt, iż	Nie; lek niezarejestrowany w leczeniu napadów HAE	Nie; lek nierefundowany w Polsce	Nie; zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwas traneksamowy jest nierekomendowany do stosowania ze względu na niską skuteczność [AOTMiT AWA 2023]	NIE

Lek		Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według wytycznych klinicznych	Zarejestrowane wskazanie we wnioskowanej populacji	Finansowanie we wnioskowanym wskazaniu według Obwieszczenia MZ	Zalecenie stosowania we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych/ aktualna praktyka kliniczna w Polsce	Komparator dla BER
		kwas traneksamowy można stosować jedynie w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych zalecanych terapii, natomiast wytyczne WAO EAACI 2022 nie rekomendują stosowania leków fibrynolitycznych w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE.				
Ruconest® (konestat alfa)		Nie; w wytycznych klinicznych nie wskazano zaleceń dotyczących stosowania leku w ramach długoterminowej profilaktyki HAE	Nie; lek niezarejestrowany w leczeniu napadów HAE w ramach długoterminowej profilaktyki HAE. Lek zarejestrowany we wskazaniu przerywania ostrych napadów HAE (leczenie ratunkowe)	Nie; lek niefinansowany w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE. Lek finansowany w ramach wykazu A we wskazaniu rejestracyjnym (przerywanie ostrych napadów HAE).	Nie; eksperci kliniczni nie wskazują na stosowanie konestatu alfa w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE [AOTMiT AWA 2023, AOTMiT AWA 2020]	NIE
Firazy® (ikatybant)					Nie; eksperci kliniczni nie wskazują na stosowanie ikatybantu w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE [AOTMiT AWA 2023, AOTMiT AWA 2020]	NIE

5.1. Charakterystyka komparatorów

Zgodnie z informacjami opisanymi w rozdziale 5., w ramach długoterminowego leczenia profilaktycznego HAE w Polsce stosowany jest wyłącznie jeden lek – lanadelumab, finansowany w ramach Programu Lekowego B.122.

Szczegółową charakterystykę tego komparatora przedstawiono w rozdziale poniżej.

5.1.1. Lanadelumab

Produkt leczniczy Takhzyro® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 listopada 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Produkt leczniczy Orladeyo® dostępny jest w postaci:

- roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 150 mg;
- roztworu do wstrzykiwań w ampułko strzykawce lub fiolce w dawce 300 mg.

Roztwór jest bezbarwny lub lekko żółty, przezroczysty lub lekko opalizujący, pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 300 mOsm/kg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 8.
Charakterystyka komparatora

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Lanadelumab, (Takhzyro®) Kod ATC: B06AC05, inne leki hematologiczne, leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym	W UE: 22 listopad 2018 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch	Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z HAE poprzez proteolizę HMWK, wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u chorych z HAE.	Produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u chorych w wieku 2 lat i starszych.	<u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli i młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat</i> Zalecana dawka początkowa to 300 mg LAN co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg LAN co 4 tygodnie można rozważyć u chorych, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała. U chorych o masie ciała <40 kg można również rozważyć dawkę początkową 150 mg LAN co 2 tygodnie. U chorych, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg LAN co 4 tygodnie. <i>Dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat</i> Zalecana dawka LAN u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat zależy od masy ciała. Chorzy o masie ciała od 20 do mniej niż 40 kg, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów, mogą nadal przyjmować tę samą dawkę po ukończeniu 12. roku życia. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Takhzyro® jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.	Lek finansowany w ramach Programu Lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu” (ICD-10: D84.1)

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				Wstrzyknięcie należy ograniczyć do zalecanych miejsc wstrzyknięcia: brzucha, ud i górnych zewnętrznych części ramion. Zalecane jest zmienianie miejsc wstrzyknięcia. W przypadku dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) produkt leczniczy Takhzyro® może być podawany samodzielnie przez chorego lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. W przypadku dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat) produkt leczniczy Takhzyro® może być podawany wyłącznie przez opiekuna po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Takhzyro®* i *Obwieszczenia MZ*

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Głównym celem leczenia nawracających napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest osiągnięcie całkowitej kontroli choroby, czyli wyeliminowanie występowania napadów HAE. Istotnymi efektami zdrowotnymi leczenia HAE są także punkty końcowe uwzględniające jakość życia chorych [WAO EAACI 2022]. Zgodnie z dokumentem EMA 2021 efektami zdrowotnymi ocenianymi w badaniach rejestracyjnych leczenia profilaktycznego w przebiegu HAE był wskaźnik napadów HAE, liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego, średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie oraz jakość życia oceniana wg kwestionariusza AE-QoL [EMA 2021]. Dodatkowo, przebieg HAE może być monitorowany z użyciem miar aktywności/wpływu/kontroli choroby, zgłaszanych przez chorych, takich jak kwestionariusz HAE-QoL, AAS, HAE-AS czy AECT [WAO EAACI 2022].

W związku z powyższym, w ramach dalszej analizy klinicznej dla berotralstatu w populacji docelowej zasadnym wydaje się rozpatrywać następujące kategorie punktów końcowych:

- wskaźnik napadów HAE;
- liczba dni z objawami HAE;
- wskaźniki odpowiedzi na leczenie związany z redukcją liczby napadów HAE;
- wyniki związane z przebiegiem leczenia zgłaszane przez chorych;
- jakość życia chorych;

- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Orladeyo®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Orladeyo®. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy w wieku < 12 r.ż., chorzy z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, chorzy rasy innej niż kaukaska (np. Azjaci)
Interwencja	Berotralstat stosowany zgodnie z ChPL Orladeyo®. Dawkowanie Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki berotralstatu chory powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, nie przekraczając stosowania jednej dawki na dobę. Produkt leczniczy Orladeyo® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. Sposób podawania Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.	Inna niż berotralstat.
Komparatory ¹⁵	Lanadelumab Dawkowanie zgodne z ChPL Takhzyro®.	Niezgodny z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: wskaźnik napadów HAE (m.in. liczba napadów HAE na miesiąc, odpowiedź na leczenie – $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ redukcja	Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne

¹⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych); • liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego; • liczba dni wolnych od napadów HAE; • jakość życia (w kwestionariuszu TSQM, AE-QoL); • profil bezpieczeństwa.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy <i>post-hoc</i>
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁶).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Abstrakty konferencyjne włączane będą wyłącznie dla włączonych już do analizy badań opublikowanych w pełnym tekście i tylko gdy będą zawierały wyniki dotyczące dłuższego niż w publikacji pełnotekstowej okresu obserwacji.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

¹⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1, 3.7.3 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka i częstość występowania typów HAE	12
Tabela 2. Szacunkowa liczba chorych na HAE oraz liczba chorych zarejestrowanych w globalnym rejestrze chorych na HAE	21
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących długoterminowej profilaktyki wrodzonego obrzęku naczynioruchowego	26
Tabela 4. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce wymienionych w wytycznych klinicznych leczenia HAE	32
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Orladeyo®	44
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	49
Tabela 7. Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla berotralstatu w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE (długoterminowa profilaktyka napadów HAE).....	54
Tabela 8. Charakterystyka komparatora	58
Tabela 9. Schemat PICOS	63
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przedstawiający szlak molekularny wytwarzania bradykininy	14
--	----

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>AOTMiT 2015</i>	Rekomendacja nr 41/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku)
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
<i>AOTMiT 2023</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4211.4.2023
<i>AOTMiT AWA 2020</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, Analiza weryfikacyjna, nr OT.4331.3.2020
<i>AOTMiT AWA 2023</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.69.2023
<i>ASCIA 2022</i>	ASCIA INFORMATION FOR HEALTH PROFESSIONALS. Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper. 2022
<i>Aygören-Pürsün 2014</i>	Aygören-Pürsün E., Bygum A., Beusterien K., i in. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 4;9:99
<i>Banerji 2020</i>	Banerji A., Davis K.H., Brown T.M., i in. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jun;124(6):600-607
<i>Bernstein 2011</i>	Bernstein J. A., Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. Allergy Asthma Proc. 2011 Nov-Dec;32(6):408-12
<i>Bernstein 2018</i>	Bernstein J. A., Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. Am J Manag Care. 2018 Aug;24(14 Suppl):S292-S298
<i>Bork 2006</i>	Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006 Mar;119(3):267-74
<i>Bork 2012</i>	Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):692-7
<i>Bork 2021</i>	Bork K., Anderson J.T., Caballero T. i in. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. Allergy Asthma Clin Immunol (2021) 17:40
<i>Bygum 2017</i>	Bygum A., Busse P., Caballero T. i in., Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. Front Med (Lausanne). 2017 Dec 4;4:212
<i>Caballero 2014</i>	Caballero T., Aygören-Pürsün E., Bygum A. i in. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc. 2014 Jan-Feb;35(1):47-53
<i>Cardarelli 2018</i>	Cardarelli W. J. Economic burden limiting proper healthcare delivery, management, and improvement of patient outcomes. Am J Manag Care. 2018, 24(14 Suppl):S308-S313.

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>ChPL Berinert 2000/ 3000</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000/ 3000®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38369/characteristic (data dostępu: 10.06. 2024 r.)
<i>ChPL Berinert 500/ 1500</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 500/ 1500®, https://leki.urpl.gov.pl/files/38_Berinert.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Cinryze</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Danazol Polfarmex</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Polfarmex®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Danazol_Polfarmex_tabl_200_mg.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Exacyl</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl®, https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Exacyl_rozt_doust.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Firazyr</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/firazyr-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.06.2024 r.)
<i>ChPL Icatibant Accord</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Icatibant Accord®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/icatibant-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Orladeyo</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orladeyo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf ; aktualizacja: 23.09.2024 r. (data dostępu: 14.07.2025 r.)
<i>ChPL Ruconest</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2024 r.)
<i>ChPL Takhzyro</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.10.2024 r.)
<i>Cicardi 2018</i>	Cicardi M., Zuraw B.L. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul-Aug;6(4):1132-1141.
<i>Craig 2021</i>	Craig T.J., Banerji A., Riedl M.A., i in. Caregivers' role in managing hereditary angioedema and perceptions of treatment-related burden. Allergy Asthma Proc. 2021 May 1;42(3):S11-S16
<i>Craig 2021a</i>	Craig, T., Banerji A., Riedl M., i in., Prophylactic Treatment Burden: Assessment by Caregivers of Patients with Hereditary Angioedema. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2021: P161
<i>Craig 2022</i>	Craig T. J., Zaragoza-Urda R. H., Li H. i in., Effectiveness and safety of lanadelumab in ethnic and racial minority subgroups of patients with hereditary angioedema: results from phase 3 studies, Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2022, 18(1), 85
<i>EMA 2021</i>	European Medicines Agency. Assessment report. Orladeyo, international non-proprietary name: berotralstat. EMEA/H/C/005138/0000.
<i>Ghazi 2013</i>	Ghazi A. i Grant J. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant. Biologics: targets & therapy. 2013. 7. 103-13.
<i>GSA 2019</i>	Bork K., Aygören-Pürsün, E. ., Bas M. i in. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int 28, 16–29 (2019)
<i>HAEi 2024</i>	HAE international, How can HAE be treated? https://haei.org/hae/how-can-hae-be-treated/ (data dostępu: 13.06.2024 r.)
<i>Hashimura 2021</i>	Hashimura C., Kiyohara C., Fukushi J. I. i in., Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan, Allergy 2021, 76(11), 3529-3534

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Henry Li 2019</i>	Henry Li H., Riedl M., Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Apr;56(2):207-218
<i>Jolles 2014</i>	Jolles S., Williams P., Carne E., i in. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. Clin Exp Immunol. 2014 Jan;175(1):59-67
<i>Kaplan 2008</i>	Kaplan A.P. Angioedema. World Allergy Organ J. 2008 Jun;1(6):103-13
<i>Kiani-Alikhan 2024</i>	Kiani-Alikhan S., Gower R., Craig T. i in. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Mar;12(3):733-743.e10
<i>Klasyfikacja ICD-10</i>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 14.06.2024 r.)
<i>Kucharczyk 2020</i>	Kucharczyk A., Komentarz do uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, BIP – 24/2020, analiza OT.4331.3.2020, BIP – 24/2020, analiza OT.4331.3.2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/UW/20.06.05_kucharczyk_uwagi.pdf (data dostępu: 12.06.2024 r.)
<i>Longhurst 2019</i>	Longhurst H.J., Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. Br J Hosp Med (Lond). 2019 Jul 2;80(7):391-398. doi: 10.12968/hmed.2019.80.7.391
<i>Lumry 2010</i>	Lumry W.R., Castaldo A.J., Vernon M.K., i in. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct;31(5):407-14
<i>Lumry 2020</i>	Lumry W.R., Settipane R.A. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S08-S13
<i>Marks 2023</i>	Marks, J. What Hereditary Angioedema (HAE) Attacks Look Like on 7 Parts of the Body. Everyday Health https://www.everydayhealth.com/hereditary-angioedema/what-attacks-look-like-on-the-body/ (data dostępu: 16.05.2024 r.)
<i>Maurer 2013</i>	Maurer M., Aberer W., Bouillet L., i in. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PLoS One. 2013, 8(2):e53773.
<i>Mendivil 2021</i>	Mendivil J., Murphy R., de la Cruz M., i in. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 18;16(1):94
<i>NORD 2021</i>	Hereditary Angioedema. NORD (National Organization for Rare Disorders) https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-angioedema/ (data dostępu: 16.05.2024 r.)
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
<i>Olejniczak 2021</i>	Olejniczak K., Bręborowicz A., Nowicki R. J., Wrodzony obrzęk naczynioruchowy, Podręcznik Pediatrii 2024, https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.19 . (data dostępu: 13.06.2024 r.)
<i>Perego 2020</i>	Perego F., Gidaro A., Zanichelli A., i in. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 May;8(5):1772-1774
<i>PTA 2018</i>	Porębski G., Gocki J., Juchacz A. i in., 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 2018, 5(2).

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>PTD PTA 2020</i>	Nowicki R.J., Grubska-Suchanek E., Porębski G., i in. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (4): 445–451
<i>Radojicic 2021</i>	Radojicic C., Riedl M.A., Craig T.J., i in. Patient perspectives on the treatment burden of injectable medication for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2021 May 1;42(3):S4-S10
<i>Rozporządzenie MZ 2023</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>RP AOTMiT 2024</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 96/2024 z dnia 26 września 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w programie lekowym "Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)"
<i>Savarese 2018</i>	Savarese L., Bova M., De Falco R., i in. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:115
<i>Tse 2013</i>	Tse K., Zuraw BL. Recognizing and managing hereditary angioedema. Cleve Clin J Med. 2013 May;80(5):297-308
<i>Ustawa 2011 z późn. zm.</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>WAO EAACI 2022</i>	Maurer M., Magerl M., Betschel S., i in. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990
<i>Wedner 2021</i>	Wedner H.J., Aygören-Pürsün E., Bernstein J. i in. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 9(6):2305-2314.e4.
<i>Zanichelli 2016</i>	Zanichelli A., Longhurst H.J., Maurer M., i in. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Oct;117(4):394-398
<i>Zanichelli 2021</i>	Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L., i in. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Aug;61(1):77-83
<i>Zuraw 2021</i>	Zuraw B., Lumry W.R., Johnston D.T. i in. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021, 148(1):164-172.e9.
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
<i>ASCIA 2022</i>	ASCIA INFORMATION FOR HEALTH PROFESSIONALS. Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper. 2022
<i>Betschel 2019</i>	Betschel S., Baiou J., Binkley K., i in. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol (2019) 15:72
<i>CADTH 2023</i>	Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation Berotralstat (Orladeyo). March 2023 Volume 3 Issue 3
<i>ESID & ERN RITA 2020</i>	Brodzski N., Frazer-Abel A., Grumach A.S. i in., European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>G-BA 2021</i>	Gemeinsamer Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Berotralstat (hereditary angioedema) of 2 December 2021
<i>GSA 2019</i>	Bork K., Aygören-Pürsün, E. ., Bas M. i in. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int 28, 16–29 (2019)
<i>HAS 2021</i>	Haute Autorite de Sante (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 3 NOVEMBER 2021. Berotralstat ORLADEYO 150 mg hard capsules. First assessment
<i>IQWiG 2021</i>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V., 2021, https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>NICE 2021</i>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema Technology appraisal guidance Published: 20 October 2021
<i>PTD PTA 2020</i>	Nowicki R.J., Grubska-Suchanek E., Porębski G., i in. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (4): 445-451
<i>SMC 2022</i>	The Scottish Medicine Consortium (SMC) berotralstat 150mg hard capsules (Orladeyo®) BioCryst Pharmaceuticals. 4 February 2022
<i>US HAEA 2021</i>	Busse P.J., Christansen A.C., Riedl M.A., i in. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT 2021 VOLUME 9, NUMBER 1
<i>WAO EAACI 2022</i>	Maurer M., Magerl M., Betschel S., i in. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990