



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ekterly (sebetralstat)
we wskazaniu:
objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego
obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary
angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży
w wieku powyżej 12 lat**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.14
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANGPT1	gen kodujący angiopoetynę-1
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BK	bradykinina (ang. <i>bradykinin</i>)
BR2	bloker receptora bradykininy typu 2 (ang. <i>bradykinin B2 receptor antagonist</i>)
C1-INH	inhibitor C1 esterazy (ang. <i>C1-esterase inhibitor</i>)
CEA	analiza kosztów i efektów zdrowotnych (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
EAACI	(ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
F12	gen kodujący czynnik XII krzepnięcia
FXIIa	aktywna forma czynnika XI (ang. <i>activated factor XII</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. <i>fresh frozen plasma</i>)
FM	Fundusz Medyczny
G-BA	(de. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GGN	górną granicą normy
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i>)
HAE-C1INH	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem lub dysfunkcją inhibitora C1 esterazy, tj. HAE typu 1 i 2
HAE-nC1INH	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym poziomem inhibitora C1 esterazy
HK	wysokocząsteczkowy kininogen (ang. <i>high-molecular-weight kininogen</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HS3ST6	gen kodujący heparan-siarczan 3-O-sulfotransferazę 6
ICER	przyrostowy wskaźnik kosztu do efektu zdrowotnego (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
INR	wskaźnik krzepliwości krwi (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotnie statystycznie
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)

KNG1	gen kodujący kininogen wysokocząsteczkowy
LSMD	różnica średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
LTP	profilaktyka długoterminowa (ang. <i>long-term prophylaxis</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
MYOF	gen kodujący mioferlinę
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
nC1-INH	naturalny inhibitor C1 esterazy (ang. <i>normal C1-esterase inhibitor</i>)
NE	nie można oszacować (ang. <i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHB	skorygowana o koszty korzyść zdrowotna (ang. <i>Net Health Benefit</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ODT	leczenie doraźne (ang. <i>on-demand treatment</i>)
OLE	badanie otwarte będące przedłużeniem badania klinicznego (ang. <i>Open-Label Extension</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
pdC1-INH	osoczopochodny inhibitor C1 esterazy (ang. <i>plasma-derived C1 esterase inhibitor</i>)
PGI-C	skala ogólnego wrażenia zmiany w odczuciu pacjenta (ang. <i>Patient Reported Global Impression of Change</i>)
PGI-S	skala ogólnego wrażenia nasilenia objawów w odczuciu pacjenta (ang. <i>Patient Reported Global Impression of Severity</i>)
PKa	kalikreina osoczowa (ang. <i>plaska kallikrein</i>)
PLC	placebo
PLG	gen kodujący plazminogen
PSS	osobiste i społeczne usługi zdrowotne (ang. <i>Personal Social Services</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTA/PSA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne (ang. <i>Polish Society of Allergology</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QT	odstęp Q–T w elektrokardiogramie – czas od początku załamka Q do końca załamka T
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFLP	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>)
rhC1-INH	rekombinowany inhibitor C1 esterazy (ang. <i>recombinant human C1 esterase inhibitor</i>)
RoB 2.0	narzędzie do oceny jakości badań RCT (ang. <i>Risk of Bias 2.0</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk-Sharing Scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEB	sebetralstat

SERPING1	gen kodujący inhibitor C1 esterazy
SoC	standardowa opieka (ang. <i>Standard of Care</i>)
SSCP	polimorfizm konformacyjny nici pojedynczej (<i>Single-Strand Conformation Polymorphism</i>)
STP	profilaktyka krótkoterminowa (ang. <i>short-term prophylaxis</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TEQ	kwestionariusz oceny efektu leczenia (ang. <i>Treatment Effect Questionnaire</i>)
UNK	nieznany (ang. <i>unknown</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US HAEA	ang. <i>United States Hereditary Angioedema Association</i>
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
Podsumowanie	8
1. Przedmiot analizy	9
1.1. Informacje podstawowe	9
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	10
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	10
1.2.2.2. Monitorowanie.....	11
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	11
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	15
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	15
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	16
3. Wielkość populacji docelowej.....	17
3.1. Szacowanie wielkości populacji	17
3.1.1. Opis metodyki	17
3.1.2. Wyniki oszacowań	18
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	18
4. Dowody naukowe	19
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
4.2. Opis badań	20
4.2.1. Opis komparatora	23
4.2.2. Opis punktów końcowych	23
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	23
4.4. Ocena jakości badań.....	24
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	24
5. Ocena siły interwencji.....	26
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	26
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	29
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	31
5.4. Podsumowanie siły interwencji	31
6. Ocena wpływu na budżet.....	33
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	33

6.1.1.	Założenia	33
6.1.2.	Wyniki	34
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	36
6.2.1.	Założenia	36
6.2.2.	Wyniki	36
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	37
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	38
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	38
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	39
8.	Źródła.....	41
9.	Załączniki.....	43
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	43
9.2.	Strategia wyszukiwania	45
9.3.	Diagram selekcji publikacji	47
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	48
9.5.	Ocena jakości badań.....	50
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	50
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	51

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, charakteryzującą się nawracającymi, samoistnymi napadami obrzęku skóry, tkanek podskórnych, błon śluzowych oraz tkanek podśluzówkowych. Nielezione napady HAE mogą prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia oraz stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku obrzęku krtani.

Wytyczne kliniczne rekomendują leczenie doraźne (ang. *on-demand*) każdego napadu HAE, kładąc nacisk na jak najszybsze wdrożenie terapii. Aktualnie w Polsce, pacjenci z HAE mają dostęp do leków stosowanych doraźnie (ikatybant, konestat alfa oraz osoczopochodny inhibitor C1-esterazy), jak również do profilaktyki długoterminowej w przypadku chorych z nawracającymi napadami o ciężkim przebiegu (lanadelumab i berotralstat dostępne w ramach programu lekowego). Wśród finansowanych w Polsce opcji leczenia doraźnego, jedynie ikatybant jest dostępny w postaci ampułkostrzykawki, umożliwiając samodzielne podanie podskórne przez pacjenta. Sebetralstat (SEB) jest natomiast pierwszym produktem leczniczym stosowanym w doraźnym leczeniu napadów HAE podawanym drogą doustną.

2. Siła interwencji na podstawie wyników badania z randomizacją KONFIDENT (SEB 300 i 600 mg vs PLC) oraz otwartej fazy przedłużonej KONFIDENT-S (SEB 600 mg)

- Skuteczność
 - Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio 1,61, 1,79 i 6,72 godz.; IS różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 1,68 godz.;
 - Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio 9,27, 7,75 i nie osiągnięto (NE); IS różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 6,57 godz.;
 - Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów wg skali PGI-S – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio NE, 24 godz. i NE; IS różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 21,02 godz.
 - Całkowite ustąpienie napadu w ciągu 24 godz. odpowiednio dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: 42,5%, 49,5% i 27,4% napadów.
- Bezpieczeństwo
 - Badanie KONFIDENT i badanie wspierające 2 fazy (analiza łączna): zbliżona częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupach SEB 300 mg, SEB 600 mg i PLC (odpowiednio 19,8%, 18,5% i 17,4%), większość o charakterze łagodnym lub umiarkowanym; brak ciężkich TEAEs związanych z leczeniem, brak zgonów;
 - Badanie KONFIDENT-S: TEAEs – 56%, TEAEs związane z leczeniem – 9,5%, brak ciężkich TEAEs związanych z leczeniem, 1 poważne TEAE związane z leczeniem (biegunka).

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie KONFIDENT: ogólne ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia. Badanie KONFIDENT-S: 7/8 pkt. wg skali NICE dla badań jednoramiennych;
- Główne ograniczenia badania KONFIDENT: badanie kontrolowane placebo – brak wyników dla bezpośredniego porównania sebetralstatu z aktywnym komparatorem, niska liczebność próby (110 pacjentów włączonych do analizy), część badanych (22%) stosowała profilaktykę napadów HAE, co potencjalnie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki, ocena efektów leczenia na podstawie subiektywnej oceny poprawy raportowanej przez pacjenta.

4. Wielkość populacji docelowej

- Średnia roczna liczba nowych przypadków HAE: 5 osób (zakres: 1–8).
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku refundacji (2026): 455 pacjentów (zakres: 450–460).
- Liczba osób leczonych w drugim roku refundacji (2027): 460 pacjentów (zakres: 450–470).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ekterly 300 mg tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg sebetralstatu. Opakowanie 4 tabletki – GTIN: brak. Opakowanie 6 tabletek – GTIN: brak.
Substancja czynna	Sebetralstat
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Ekterly jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. ICD-10: D84.1, T78.3 ICD-11: 4A00.14 Kody ORPHA: 91378, 100050, 100051, 100054, 528623, 528647, 537072, 599418
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna tabletki 300 mg produktu leczniczego Ekterly przyjmowana jak najwcześniej po stwierdzeniu objawów napadu. Drugą dawkę można przyjąć po 3 godzinach od pierwszej dawki, jeżeli odpowiedź jest niewystarczająca lub w przypadku nasilenia lub nawrotu objawów. Nie należy stosować więcej niż dwóch dawek w ciągu 24 godzin.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Sebetralstat jest konkurencyjnym, odwracalnym inhibitorem kalikreiny osoczowej (PKa). Poprzez hamowanie PKa sebetralstat blokuje rozszczepienie wysokocząsteczkowego kininogenu (HK) i wynikłą z tego produkcję bradykininy (BK), hamując tym samym progresję napadu HAE, związaną ze zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych, i powstaniem obrzęku. Sebetralstat hamuje także aktywację mechanizmu pozytywnego sprzężenia zwrotnego układu kalikreina-kinina, zmniejszając tym samym produkcję czynnika XIIA (FXIIa) i dodatkowej PKa.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne czynniki hematologiczne, leki stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, kod ATC: B06AC08.
Status leku sierocego	TAK (EU/3/22/2625 z dnia 21.06.2022 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	17.09.2025 r. EU/1/25/1975/001 – 4 tabletki powlekane EU/1/25/1975/002 – 6 tabletek powlekanych
Podmiot odpowiedzialny	KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd., Magennis Place, Block C, Dublin 2, D02 FK76, Irlandia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Ekterly https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.01.2026] oraz ChPL Ekterly https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ekterly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.01.2026].

Sebetralstat jest konkurencyjnym, odwracalnym inhibitorem kalikreiny osoczowej. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności kalikreiny osoczowej w obrębie układu kalikreina–kinina (czyli w procesie biologicznym odpowiedzialnym za powstawanie bradykininy i rozwój napadów obrzęku), który odgrywa istotną rolę w patofizjologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Mechanizm ten nie stanowi nowego sposobu leczenia HAE, a odmiennosc sebetralstatu względem innych terapii dotyczy miejsca uchwytu w tym samym procesie biologicznym choroby. Proces ten jest również celem innych stosowanych w HAE terapii, w tym inhibitorów C1 esterazy (C1-INH) oraz inhibitorów kalikreiny.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ekterly przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian, kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli[winylowego], talk, tytanu dwutlenek, glicerolu monokaprylokaprynian [typ 1], alkohol poli[winylowy], żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czarny, maltodekstryna, guma guar, hypromeloza, trójglicerydy – średniołańcuchowe);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Komentarz Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ekterly, ocenianą technologię należy stosować w okresie ciąży wyłącznie jeśli potencjalne korzyści przewyższają możliwe zagrożenie dla płodu (np. w przypadku leczenia napadów obrzęku krtani mogących zagrażać życiu).

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Ekterly diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- badania biochemiczne w celu określenia stężenia i aktywności inhibitora C1 esteraazy (nC1-INH);
- u pacjentów z prawidłowym poziomem nC1-INH – badania genetyczne zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w HAE;
- ocena czynności wątroby wg skali Childa-Pugha;
- ocenę niezależnych czynników ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT, tj. wcześniej występujące wydłużenie odstępu QT (nabyte lub wrodzone), zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zaburzenia czynności wątroby, jednoczesne stosowanie leków wchodzących w interakcje z sebetralstatem lub jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych mogących mieć wpływ na wydłużenie odstępu QT.

Komentarz Analityków

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oznaczenie stężenia i aktywności nC1-INH jest obecnie finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim Sekcji Dziedzicznego Obrzęku Naczynioruchowego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego⁴ oraz międzynarodowym konsensem ekspertów dot. postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z prawidłowym nC1-INH⁵, diagnostyczne badania genetyczne obejmują: sekwencjonowanie genów F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF i HS3ST6 oraz – w niektórych przypadkach – sekwencjonowanie całego egzomu lub analizy sprzężenia genetycznego dla wykrycia mutacji ww. genów. Wskazane metody diagnostyki genetycznej są metodami biologii molekularnej i zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego „Porada specjalistyczna – genetyka (Dostęp do: badań laboratoryjnych (w tym badań genetycznych, molekularnych cytogenetycznych, enzymatycznych i biochemicznych))”.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> [dostęp: 02.01.2026].

⁴ Porębski G. i inni, *Position statement of the hereditary angioedema Section of the Polish Society of Allergology on the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: 2025 update. Part I: Classification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and differential diagnosis*, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2025; 12, 3: 153–162.

⁵ Zuraw B.L. et.al., *Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment*, *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* (2025) 68:24.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ekterly, pacjentów podczas leczenia sebetralstatem należy monitorować pod kątem:

- wydłużenia odstępu QT;
- zmian czynności wątroby;
- zmian stężenia nC1-INH;
- wystąpienia objawów obrzęku krtani.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ekterly jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Lek podawany jest doustnie.

Sebetralstat jest konkurencyjnym, odwracalnym inhibitorem kalikreiny osoczowej. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu plazmowej kalikreiny, co zmniejsza produkcję bradykininy i łagodzi objawy ostrego napadu HAE. Mechanizm ten nie stanowi nowego sposobu leczenia HAE, a odmienność sebetralstatu względem innych terapii dotyczy miejsca uchwytu w tym samym procesie biologicznym choroby.

Ekterly posiada status leku sierocego i jest poddany dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki HAE są aktualnie refundowane w Polsce.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10:

D84.1 – Zaburzenia układu dopełniacza

ICD-11:

4A00.14 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

Kody ORPHA:

91378 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

100050 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu 1

100051 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu 2

100054 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu 3

528623 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-INH

528647 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym poziomem C1-INH

537072 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z PLG z prawidłowym C1-INH

599418 – Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym C1-INH niezwiązany z wariantem F12 lub PLG

Definiowanie⁶

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, najczęściej dziedziczną autosomalnie dominującą, charakteryzującą się nawracającymi, samoistnymi napadami obrzęku skóry, tkanek podskórnych, błon śluzowych oraz tkanek podśluzówkowych. Obrzęki te najczęściej dotyczą skóry, przewodu pokarmowego oraz górnych dróg oddechowych i nie są związane z pokrzywką ani świądem.

Patogeneza⁶

HAE jest chorobą mediowaną przez bradykininę, prowadzącą do zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych. W klasycznych postaciach choroby mechanizm ten wynika z niedoboru lub dysfunkcji inhibitora C1 (C1-INH), kluczowego inhibitora proteaz układu dopełniacza, układu kontaktowego i plazminy. Nielezione napady HAE mogą prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia oraz stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku obrzęku krtani.

Klasyfikacja⁶

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą heterogenną klinicznie i genetycznie. Obecnie wyróżnia się następujące postacie HAE:

- HAE z niedoborem lub dysfunkcją inhibitora C1 (HAE-1/2) – stanowi najczęściej występującą grupę HAE (około 95% przypadków) i dzieli się na dwie postacie:
 - HAE typu 1 (HAE-1) – charakteryzuje się obniżonym stężeniem antygenowym oraz obniżoną aktywnością funkcjonalną inhibitora C1. Jest to najczęstsza postać choroby.
 - HAE typu 2 (HAE-2) – charakteryzuje się prawidłowym lub podwyższonym stężeniem antygenowym C1-INH przy jednoczesnym obniżeniu jego aktywności funkcjonalnej.

⁶ Maurer M. et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*, Allergy. 2022;77:1961–1990.

Obie postaci są spowodowane mutacjami w genie *SERPING1* i prowadzą do nadmiernej aktywacji układu kalikreina–kinina oraz nadprodukcji bradykininy.

- HAE z prawidłowym poziomem inhibitora C1 (HAE-nC1-INH) – jest to grupa bardzo rzadkich postaci HAE, w których stężenie i funkcja C1-INH pozostają w normie, a obraz kliniczny przypomina HAE-1/2. Wyróżnia się następujące podtypy, identyfikowane na podstawie mutacji genetycznych:
 - HAE związany z mutacją w genie czynnika XII (HAE-FXII),
 - HAE związany z mutacją w genie angiopoetyny 1 (HAE-ANGPT1),
 - HAE związany z mutacją w genie plazminogenu (HAE-PLG),
 - HAE związany z mutacją w genie kininogenu 1 (HAE-KNG1),
 - HAE związany z mutacją w genie mioferliny (HAE-MYOF),
 - HAE związany z mutacją w genie heparan-siarczanu 3-O-sulfotransferazy 6 (HAE-HS3ST6).

U części pacjentów z klinicznym obrazem HAE-nC1-INH nie udaje się zidentyfikować mutacji genetycznej (HAE-UNK). Dane kliniczne wskazują, że w większości tych postaci kluczową rolę patogenetyczną również odgrywa bradykinina.

Epidemiologia⁷

Najczęstsza postać choroby – HAE związany z niedoborem lub dysfunkcją inhibitora C1 (HAE-1/2, HAE-C1-INH) – występuje z częstością około 1 : 50 000 osób, przy czym dane z badań populacyjnych wskazują na zakres 1,07–1,56 na 100 000 mieszkańców. Choroba występuje na całym świecie, bez istotnych różnic między płciami, choć u kobiet często obserwuje się cięższy przebieg kliniczny.

Postacie HAE z prawidłowym poziomem inhibitora C1 (HAE-nC1-INH) są znacznie rzadsze, a ich rzeczywista częstość występowania pozostaje trudna do oszacowania. Dostępne szacunki wskazują na częstość rzędu od 1 : 100 000 do poniżej 1 : 250 000 osób.

Diagnostyka⁸

W przypadku podejrzenia HAE z niedoborem lub dysfunkcją inhibitora C1 (HAE-1/2) kluczowe znaczenie ma oznaczenie stężenia składowej C4 oraz stężenia i aktywności funkcjonalnej inhibitora C1 (C1-INH).

Badania genetyczne nie są rutynowo wymagane do potwierdzenia rozpoznania HAE-1/2, jednak mogą mieć znaczenie w diagnostyce w wybranych sytuacjach klinicznych. W przeciwieństwie do tego, diagnostyka HAE z prawidłowym inhibitorem C1 (HAE-nC1-INH) wymaga potwierdzenia genetycznego.

Leczenie⁹

Strategie leczenia stosowane w HAE obejmują leczenie doraźne (ang. *on-demand treatment*, ODT) stosowane w trakcie napadu w celu szybkiego złagodzenia obrzęku, profilaktykę krótkoterminową (ang. *short-term prophylaxis*, STP) stosowaną przed przewidywanymi czynnikami wywołującymi napady, np. zabiegami chirurgicznymi, oraz profilaktykę długoterminową (ang. *long-term prophylaxis*, LTP) mającą na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów u pacjentów z ciężkim lub nawracającym przebiegiem choroby. Każda z tych strategii może obejmować stosowanie specyficznych leków, takich jak osoczopochodny inhibitor C1, ikatybant, lanadelumab, a także terapii wspomagających, np. kwasu traneksamowego czy androgenów.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTA (<https://pta.med.pl/>);
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI (<https://eaaci.org/>);
- World Allergy Organization, WAO (<https://worldallergy.org/>);

⁷ Zuraw B.L. et.al., *Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment*, Clinical Reviews in Allergy & Immunology (2025) 68:24.

⁸ Porębski G. i inni, *Position statement of the hereditary angioedema Section of the Polish Society of Allergology on the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: 2025 update. Part I: Classification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and differential diagnosis*, Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2025; 12, 3: 153–162.

⁹ Maurer M. et.al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*, Allergy. 2022;77:1961–1990.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w ogólnodostępnych źródłach, w tym w wyszukiwarce Google oraz w bazie Medline (przez PubMed), wykorzystując m.in. następujące słowa kluczowe: „hereditary angioedema”, „HAE”, „C1 inhibitor” oraz „guidelines”.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 2–7.01.2026 r. Odnaleziono 4 publikacje zawierające zalecenia postępowania klinicznego w HAE. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych publikacjach przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku: 9.1.

Podsumowanie:

Sekcja HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PSA 2025) rekomenduje leczenie doraźne (ang. *on-demand*) wszystkich napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego związanego z niedoborem lub dysfunkcją inhibitora C1, tj. HAE typu 1 i 2 (HAE-C1INH), ze szczególnym naciskiem na natychmiastowe leczenie napadów dotyczących dróg oddechowych. Jako preferowane leczenie doraźne wskazano osoczipochodny inhibitor C1 (pdC1-INH) podawany dożylnie, rekombinowany inhibitor C1 (rhC1-INH) podawany dożylnie oraz ikatybant podawany podskórnie, natomiast świeżo mrożone osocze (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) podawane dożylnie określono jako opcję alternatywną. W profilaktyce długoterminowej rekomendowane są: pdC1-INH podawany dożylnie lub podskórnie, lanadelumab podawany podskórnie, berotralstat podawany doustnie oraz garadacimab podawany podskórnie, a w profilaktyce krótkoterminowej pdC1-INH podawany dożylnie. Jako opcje alternatywne w profilaktyce długoterminowej wskazano doustne androgeny i antyfibrynolityki, a w profilaktyce krótkoterminowej FFP. Dokument identyfikuje sebetralstat jako nową, opcję leczenia doraźnego, bez formalnej rekomendacji klinicznej, ze względu na czas publikacji poprzedzający rejestrację leku.

Międzynarodowy Konsensus Ekspertów (Zuraw 2025) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z prawidłowym poziomem inhibitora C1 (HAE-nC1INH) zaleca stosowanie strategii terapeutycznych analogicznych do HAE typu 1 i 2 (HAE-C1INH). Eksperci rekomendują zapewnienie leczenia doraźnego (ang. *on-demand*) wszystkim pacjentom, wskazując pdC1-INH i ikatybant jako skuteczne opcje terapeutyczne. W profilaktyce długoterminowej eksperci dopuszczają stosowanie progestyn (dla HAE-FXII), antyfibrynolityków (szczególnie dla HAE-PLG) oraz lanadelumabu (dla HAE-FXII i HAE-UNK), natomiast nie rekomendują podawania androgenów. W dokumencie brak jest jednoznacznych zaleceń dla profilaktyki krótkoterminowej.

Wytyczne World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI 2021) jednoznacznie rekomendują, aby każdy napad HAE był leczony doraźnie (ang. *on-demand*), ze szczególnym naciskiem na wczesne wdrożenie terapii oraz obligatoryjne leczenie napadów obejmujących lub potencjalnie obejmujących górne drogi oddechowe. Jako leczenie doraźne z wyboru wskazano C1-INH podawany dożylnie, ikatybant i ekalantyd. Wytyczne rekomendują stosowanie pdC1-INH podawanego dożylnie w profilaktyce krótkoterminowej oraz pdC1-INH, lanadelumabu i berotralstatu w profilaktyce długoterminowej (jako dodatkową opcję profilaktyki długoterminowej wskazano również stosowanie androgenów). W okresie ciąży i laktacji wytyczne jednoznacznie wskazują pdC1-INH jako preferowaną opcję terapeutyczną. Rekomendacje dotyczące leczenia doraźnego oraz profilaktyki długoterminowej w dużej części bazują na dowodach wysokiej jakości (poziom A), natomiast zalecenia odnoszące się do postępowania w szczególnych populacjach (ciąża i laktacja) oraz części interwencji profilaktycznych zostały sformułowane głównie na podstawie dowodów o niższej wiarygodności (poziom C–D) tj. badań obserwacyjnych oraz konsensusu ekspertów.

Wytyczne US HAEA (2020) rekomendują zapewnienie wszystkim pacjentom natychmiastowego dostępu do skutecznego leczenia doraźnego (ang. *on-demand*), które powinno być podawane samodzielnie przez pacjenta, o ile jest to możliwe. Jako leczenie pierwszego wyboru wskazano pdC1-INH, rhC1-INH, ikatybant i ekalantyd. W profilaktyce długoterminowej HAE-C1INH rekomendowane są preparaty C1-INH podawane dożylnie i podskórnie oraz lanadelumab, natomiast w HAE-nC1INH dopuszczono stosowanie progestyn i antyfibrynolityków (przy niskim poziomie dowodów). W okresie ciąży i laktacji rekomendowane jest stosowanie preparatów C1-INH. Rekomendacje opierają się głównie na dowodach wysokiej jakości dla populacji pacjentów z HAE typu 1 lub 2, szczególnie w zakresie leczenia doraźnego oraz profilaktyki długoterminowej (jakość dowodów wysoka–umiarkowana wg GRADE), natomiast dla HAE z prawidłowym C1-INH większość zaleceń bazuje na dowodach niskiej jakości.

Wnioski:

Wszystkie analizowane dokumenty jednoznacznie rekomendują leczenie doraźne (ang. *on-demand*) każdego napadu HAE, ze szczególnym naciskiem na jak najszybsze wdrożenie terapii oraz obligatoryjne leczenie napadów obejmujących lub potencjalnie obejmujących drogi oddechowe.

W leczeniu doraźnym napadów HAE w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie preparatów inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu. FFP jest zalecane jedynie jako opcja alternatywna w sytuacjach ograniczonego dostępu do innych terapii.

Aktualnie dostępne terapie doraźne różnią się drogą podania, co może wpływać na szybkość wdrożenia leczenia i możliwość samodzielnego stosowania przez pacjenta.

W profilaktyce długoterminowej HAE-C1INH wytyczne zalecają stosowanie pdC1-INH, lanadelumabu oraz berotralstatu, natomiast androgeny i antyfibrynolityki traktowane są jako opcje drugorzędne. Z kolei profilaktyka krótkoterminowa opiera się jednoznacznie na dożylnym podaniu pdC1-INH. W HAE-nC1INH zaleca się stosowanie analogicznych strategii jak w HAE-C1INH, przy czym zalecenia opierają się głównie na konsensusie ekspertów.

Sebetralstat jest wymieniany jedynie w wytycznych PSA 2025 jako nowa opcja leczenia doraźnego HAE bez formalnej rekomendacji klinicznej.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ekterly i substancja czynna sebetralstat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: w ramach leczenia doraźnego: sebetralstat (doustnie) – konkurencyjny, odwracalny inhibitor kalikreiny osoczowej, ikatybant (podskórnie) – selektywny kompetycyjny antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2), konestat alfa (dożylnie) – rekombinowana postać ludzkiego inhibitora C1, osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (dożylnie).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: w ramach leczenia doraźnego napadów HAE w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie preparatów inhibitora C1 esterazy, zarówno osoczopochodnych, jak i rekombinowanych, oraz ikatybantu, natomiast FFP jest zalecane jedynie jako opcja alternatywna w sytuacjach ograniczonego dostępu do innych terapii.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: inhibitor C1-esterazy.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r.¹⁰ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., we wskazaniu: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: ikatybant, konestat alfa, osoczopochodny inhibitor C1-esterazy;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: nie dotyczy.

Komentarz Analityków:

W Polsce pacjenci od 12 r.ż. z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu mają dostęp do leczenia lanadelumabem i berotralstatem w ramach programu lekowego B.122 LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU (ICD-10: D 84.1). Leki te są stosowane w ramach profilaktyki napadów HAE.

¹⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 12.01.2026].

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, charakteryzującą się nawracającymi, samoistnymi napadami obrzęku skóry, tkanek podskórnych, błon śluzowych oraz tkanek podśluzówkowych. Nielezione napady HAE mogą prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia oraz stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku obrzęku krtani.

Wytyczne kliniczne jednoznacznie rekomendują leczenie doraźne (ang. *on-demand*) każdego napadu HAE, ze szczególnym naciskiem na jak najszybsze wdrożenie terapii oraz obligatoryjne leczenie napadów obejmujących lub potencjalnie obejmujących drogi oddechowe.

Aktualnie w Polsce, pacjenci z HAE mają dostęp do leków stosowanych doraźnie (ikatybant, konestat alfa oraz osoczopochodny inhibitor C1-esterazy), jak również do leczenia zapobiegawczego w przypadku chorych z nawracającymi napadami o ciężkim przebiegu (lanadelumab i berotralstat).

Sebetralstat jest pierwszym produktem leczniczym stosowanym w doraźnym leczeniu napadów HAE podawanym drogą doustną. Wśród finansowanych w Polsce opcji leczenia doraźnego stanowiących komparatory ocenianej interwencji (ikatybant, konestat alfa oraz osoczopochodny inhibitor C1-esterazy), jedynie ikatybant jest dostępny w postaci ampułkostrzykawki (do wstrzykiwań podskórnych) umożliwiając samodzielne podanie przez pacjenta w warunkach domowych.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Populację docelową dla leczenia ostrych napadów HAE produktem Ekterly stanowią wszyscy pacjenci z HAE w wieku ≥ 12 lat. Ze względu na napadowy charakter choroby oraz możliwość wystąpienia ostrych napadów u wszystkich pacjentów z HAE, populacja docelowa nie została ograniczona w zależności od częstości lub nasilenia występujących epizodów.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji wnioskowanej uwzględnione w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Orladeyo. Populację wnioskowaną stanowili pacjenci powyżej 12 r.ż. z nawracającymi napadami HAE typu 1 lub typu 2.

Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów z HAE typu 1 lub 2 w Polsce na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	Ok. 450	5-8	Szacunki własne
Dr n. med. Tomasz Matuszewski	Ok. 450	1-2	Szacunki własne

Źródło: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Orladeyo (berotralstat) w ramach programu lekowego: B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”*, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.39.2025, 7 sierpnia 2025 r., str. 15.

Komentarz Analityków:

Pomimo że populacja docelowa leku Orladeyo nie obejmuje wszystkich pacjentów z HAE w Polsce w wieku ≥ 12 lat (zawężenie do 1 i 2 typu HAE), szacunki ekspertów klinicznych są zbliżone do danych z 2023 roku opublikowanych przez IPPEZ (w oparciu o krajowy rejestr chorych na HAE), wg. których w 2021 roku liczba pacjentów z HAE w Polsce wynosiła 466 osób¹¹.

Przyjęte założenia

Ze względu na niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby nowo rozpoznawanych przypadków HAE w Polsce, wynikającą z rzadkiego charakteru choroby oraz ograniczonej dostępności danych epidemiologicznych, szacowanie liczebności populacji docelowej oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, wskazujących, że liczba pacjentów w wieku ≥ 12 lat z rozpoznaniem HAE typu 1 lub 2 w Polsce wynosi około 450 osób. Liczbę tę uznano za najbardziej reprezentatywną, ponieważ odzwierciedla zarówno dane rejestrowe pacjentów, jak i wiedzę kliniczną ekspertów. Ponadto, zgodnie z literaturą przedmiotu¹², HAE typu 1/2 stanowi ok. 95% przypadków wszystkich HAE, w związku z czym można przyjąć, że oszacowana wartość jest zbliżona do liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia sebetralstatem (może być jednak niedoszacowana).

W szacowaniach przyjęto trzy warianty liczebności populacji, różniące się założonym rocznym przyrostem liczby nowo rozpoznanych pacjentów z HAE typu 1 lub 2 (1–8 pacjentów), zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych:

- Wariant minimalny – przyrost o 1 nowego pacjenta rocznie;
- Wariant podstawowy – przyrost o 5 nowych pacjentów rocznie (średni roczny przyrost populacji odpowiadający środkowej wartości zakresu oszacowań przedstawionych przez ekspertów);
- Wariant maksymalny – przyrost o 8 nowych pacjentów rocznie.

Oparcie szacowań wyłącznie na danych eksperckich wynika z istotnych ograniczeń danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Kod ICD-10: D84.1 cechuje się ograniczoną swoistością i obejmuje również pacjentów z innymi zaburzeniami układu dopełniacza. W związku z powyższym odstąpiono od wykorzystania danych NFZ z uwagi na ryzyko przeszacowania liczebności populacji docelowej.

¹¹ Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, <https://ippez.pl/16-maja-swiatowy-dzien-hae/> [dostęp: 12.01.2026].

¹² Maurer M. et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*, Allergy. 2022;77:1961–1990.

Ze względu na nieprzewidywalny przebieg choroby, objawowy charakter leczenia ostrych napadów HAE oraz dostępność kilku alternatywnych terapii stosowanych doraźnie, nie jest możliwe wiarygodne określenie podziału rynku pomiędzy poszczególne opcje terapeutyczne. W praktyce klinicznej wybór leczenia w trakcie danego napadu zależy od wielu czynników, w tym dostępności produktu leczniczego, preferencji pacjenta oraz charakterystyki napadu, co uniemożliwia przypisanie pacjentów do jednej, stałej terapii.

3.1.2. Wyniki oszacowań

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów na lata 2026–2028 po uwzględnieniu powyższych założeń.

Tabela 3. Oszacowana liczba pacjentów w ocenianym wskazaniu na lata 2026-2028

Wariant oszacowań	Rok			
	2025	2026	2027	2028
Minimalny	450	451	452	453
Podstawowy	450	455	460	465
Maksymalny	450	458	466	474

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Nowe przypadki rocznie: 5 osób (zakres: 1-8).

Liczba osób leczonych w I. roku (2026 r.) wyniesie: 455 pacjentów (zakres: 450–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych w II. roku (2027 r.) wyniesie: 460 pacjentów (zakres: 450–470; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Średnia roczna liczba nowych przypadków HAE oszacowana została na 5 (1–8) osób rocznie.

HAE jest chorobą o charakterze napadowym w związku z czym oceniany lek stosowany jest doraźnie. Mając na uwadze, że wszyscy pacjenci mogą doświadczyć przynajmniej jednego ostrego napadu choroby, nie jest możliwe bezpośrednie oszacowanie liczby napadów na 1 pacjenta.

Szacuje się, że w pierwszym roku refundacji populacja docelowa wyniesie ok. 455 (450–460) pacjentów, a w drugim roku może wynieść ok. 460 (450–470). Wartość ta może być niedoszacowana ze względu na fakt, iż obliczeń dokonano dla populacji pacjentów z HAE typu 1 lub 2 stanowiących 95% przypadków wszystkich HAE.

Założono, że u wszystkich pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia w ciągu jednego roku wystąpi jeden ostry napad HAE i otrzymają oni ocenianą technologię – wyniki mogą być zarówno przeszacowane jak i niedoszacowane i należy je interpretować z ostrożnością.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących sebetralstatu we wskazaniu: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 8 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z ostrym napadem dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	sebetralstat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 4 badania: KONFIDENT (Riedl 2024) – główne badanie rejestracyjne produktu leczniczego Ekterly porównujące sebetralstat z placebo, KONFIDENT-S (Farkas 2025) – badanie typu OLE (ang. *open-label extension*), Aygören-Pürsün 2023 oraz Li 2025 – przegląd systematyczny przedstawiający wyniki porównania pośredniego sebetralstatu z inhibitorem C1-esterazy. Publikacja Aygören-Pürsün 2023 zawiera opis badania KVD900-201, stanowiącego badanie wspierające fazy II, w związku z czym odstąpiono od jego analizy. Charakterystykę pozostałych 3 badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Dodatkowo w wyniku przeglądu odnaleziono doniesienia konferencyjne: Cohn 2025 – przedstawiające zbiorcze wyniki badań KONFIDENT i KONFIDENT-S w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat oraz Aygören-Pürsün 2024 – przedstawiające zbiorcze wyniki badań KONFIDENT i KONFIDENT-S dotyczące napadów obrzęku krtani. Z uwagi na fakt, iż ww. abstrakty zawierały wyniki badań włączonych do przeglądu i odnoszące się do subpopulacji pacjentów (ze względu na wiek lub lokalizację obrzęku), zdecydowano się na ich przedstawienie.

Tabela 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
BADANIA PIERWOTNE				
KONFIDENT (Riedl 2024) KVD900 301 NCT05259917 Typ badania: interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> KalVista Pharmaceuticals	<u>Badanie:</u> - wieloośrodkowe (w tym w Polsce), - z randomizacją (1:1:1:1:1), - podwójnie zaślepione, - III fazy, - z potrójnym crossover (ang. <i>three-way crossover</i>), - ze stratyfikacją (ze względu na stosowanie profilaktyki długoterminowej przy kwalifikacji), - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - czas trwania badania: luty 2022 – grudzień 2023.	Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat wymagający doraźnego leczenia („on-demand”) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), typu 1 lub 2: - co najmniej 2 udokumentowane napady w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem lub randomizacją, - w przypadku pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową – stała dawka i schemat w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem. <u>Charakterystyka populacji badanej</u> - mediana wieku: 39,5 lat (zakres 13-74 lat), - odsetek mężczyzn: 40%, - rasa biała: 83,6%, - HAE typu 1: 91,8%, typu 2: 8,2%, - stosowane leczenie: doraźne w przypadku napadu: 78,2%, profilaktyka długoterminowa* oraz leczenie doraźne: 21,8%. <i>*W ramach długoterminowej profilaktyki napadów stosowano berotralstat u 9 pacjentów,</i>	<u>Interwencja:</u> Sebetralstat (SEB) , doustnie, w postaci tabletki w dawce 300 mg (1 tabletka SEB i tabletka PLC) lub 600 mg (2 tabletki SEB po 300 mg), przyjmowane przez pacjenta możliwie najszybciej po wystąpieniu napadu. <u>Komparator:</u> Placebo (PLC) , 2 tabletki Po co najmniej 3 godz. od zastosowania leczenia, pacjenci mogli przyjąć dodatkową dawkę, w zależności od objawów. Schemat leczenia zakładał cross-over dla trzech kolejnych napadów (łącznie 6 możliwych kombinacji schematów leczenia): - PLC → SEB 300 mg → SEB 600 mg, - PLC → SEB 600 mg → SEB 300 mg, - SEB 300 mg → SEB 600 mg → PLC, - SEB 300 mg → PLC → SEB 600 mg, - SEB 600 mg → SEB 300 mg → PLC, - SEB 600 mg → PLC → SEB 300 mg.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali ogólnego wrażenia zmiany w odczuciu pacjenta (ang. <i>Patient Reported Global Impression of Change</i>, PGI-C). <u>Pozostałe:</u> - czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów względem punktu wyjściowego wg skali ogólnego wrażenia nasilenia w odczuciu pacjenta (ang. <i>Patient Reported Global Impression of Severity</i>, PGI-S), - czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, - częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<i>lanadelumab u 8 pacjentów, inhibitor C1 u 6 pacjentów, berotralstat i inhibitor C1 u 1 pacjenta.</i> <u>Liczba pacjentów/napadów</u> Łącznie: N=136 (poddanych randomizacji), 110 pacjentów włączonych do analizy, w tym 13 pacjentów pediatrycznych (264 napady HAE), SEB 300 mg: n=87 napadów, SEB 600 mg: n=93 napadów, PLC: n=84 napadów.		
KONFIDENT-S (Farkas 2025) Typ badania: OLE (ang. <i>open-label extension</i>) dla oceny długoterminowej bezpieczeństwa KVD900 302 NCT05505916 <u>Źródło finansowania:</u> KalVista Pharmaceuticals	<u>Badanie:</u> • otwarte (<i>open-label</i>), • wieloośrodkowe, • 3 fazy, • okres obserwacji: 2 lata, • w toku (data odcięcia danych do analizy wstępnej: 31 stycznia 2024).	Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat wymagający doraźnego leczenia („<i>on-demand</i>”) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), typu 1 lub 2 Populacja obejmowała pacjentów włączonych do badania KVD900-201 (2 fazy), KVD900 301 (główne badanie rejestracyjne, 3 fazy) jak również pacjentów nie uczestniczących w żadnym z tych badań. Włączano pacjentów niezależnie od lokalizacji napadu (w tym ciężkie napady obrzęku krtani). <u>Charakterystyka populacji badanej:</u> • mediana wieku: 35 lat (zakres 22-47 lat), • pacjenci w wieku 12 do <18 lat: 12 (14,3%), • odsetek mężczyzn: 35,7%, • rasa biała: 75%, • HAE typu 1: 91,7%, typu 2: 8,3%, • stosowane leczenie: doraźne w przypadku napadu: 70,2%, profilaktyka długoterminowa oraz leczenie doraźne: 29,8%, • lokalizacja napadów: brzuch (38,1%), ręce/dłonie (29,7%), nogi/stopy (24,1%), głowa/twarz/szyja (8,8%), gardło/krtani (2,2%). <u>Liczba pacjentów/napadów</u> Łącznie: N=84; 762 napady, w tym 640 leczonych SEB.	<u>Interwencja:</u> Sebetralstat (SEB), doustnie, w dawce 600 mg (2 x 300 mg) w leczeniu wielokrotnych napadów W razie potrzeby pacjenci mogli przyjąć dodatkową dawkę po co najmniej 3 godz. Sebetralstat mógł być również stosowany w ramach profilaktyki krótkoterminowej przed zabiegami chirurgicznymi, stomatologicznymi lub innymi procedurami medycznymi: 3 dawki sebetralstatu w odstępach około 6 godz., pierwsza dawka około 1 godz. przed rozpoczęciem zabiegu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • częstość występowania zdarzeń niepożądanych. <u>Pozostałe:</u> • czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, • czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów w stosunku do punktu wyjściowego (wg skali PGI-S, • czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S.
BADANIE WTÓRNE				
Li 2025 <u>Źródło finansowania:</u>	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oraz porównaniem pośrednim z dopasowaniem (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>, MAIC); analiza główna z uwzględnieniem modelu efektów stałych.	Dorośli i młodzież wymagający doraźnego leczenia („<i>on-demand</i>”) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) – populacja włączona do badań pierwotnych uwzględnionych w metaanalizie.	<u>Interwencja 1:</u> Sebetralstat (SEB), doustnie, w dawce 300 mg. <u>Interwencja 2:</u> Inhibitor C1-esterazy, dożylnie, w dawce 50 IU/kg (ocena	<u>Ocena skuteczności:</u> • czas do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu (w badaniu KOFIDENT oceniany w skali PGI-C, w badaniu C1-1310 – za

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
KalVista Pharmaceuticals	Przeprowadzono porównanie pośrednie sebetralstatu (SEB) z inhibitorem C1-esterazy (rhC1INH) dla: - skuteczności – uwzględniono wyniki jednego badania dla SEB (KONFIDENT, NCT05259917, sebetralstat 300 mg vs placebo) i jednego badania dla rhC1INH (NCT01188564, C1-1310, rhC1INH 50 IU/kg vs placebo), - bezpieczeństwa – uwzględniono wyniki jednego badania dla SEB (KONFIDENT) oraz 3 badań dla rhC1INH (C1-1310, 3 fazy: rhC1INH 50 IU/kg vs placebo oraz łącznie wyniki badań C1-1205–01, 2/3 fazy i C1-3401–01, 3 fazy).	Charakterystyka populacji badań pierwotnych: większość badanych rasy białej (84-100%), płeć żeńska (56-92%); średnia/mediana wieku ok. 40 lat. Znaczące różnice w zakresie odsetka pacjentów otrzymujących profilaktykę długoterminową (22% w badaniu KONFIDENT; 50% w badaniu C1-1310). <u>Liczba pacjentów (Interwencja vs PLC):</u> - badanie KONFIDENT (n=87 vs n=84), - badanie C1-1310 (n=44 vs n=31), - badania C1-1205–01 (n=12 vs n=13), - badanie C1-3401–01 (placebo: n=16).	skuteczności), 50 IU/kg / 100 IU/kg (ocena bezpieczeństwa). W badaniu KONFIDENT pacjenci zostali poinstruowani, aby przyjąć lek możliwie najwcześniej po wystąpieniu napadu, niezależnie od jego nasilenia, natomiast w badaniu C1-1310 pacjenci kwalifikowali się do leczenia, jeśli napad wystąpił w ciągu 5 godzin przed zgłoszeniem się do ośrodka badania klinicznego, a nasilenie objawów mierzone wielkością obrzęku wynosiło co najmniej 50 mm.	pomocą kwestionariusza TEQ (ang. <i>Treatment Effect Questionnaire</i>); okres <i>follow-up</i>: 12 h w badaniu KONFIDENT; 24 h w badaniu C1-1310). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaistniałych w trakcie leczenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Ekterly [dostęp: 12.01.2026], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 12.01.2026], **Riedl 2024:** Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al.; *KONFIDENT Investigators. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks*. N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa2314192. Epub 2024 May 31. PMID: 38819658; **Farkas 2025:** Farkas H, Anderson J, Bouillet L et al. *Long-Term Safety and Effectiveness of Sebetralstat: Interim Analysis of KONFIDENT-S Open-label Extension*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Nov;13(11):3094-3103.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2025.08.020. Epub 2025 Aug 29. PMID: 40886933; **Li 2025:** Li HH, Aygören-Pürsün E, Magerl M, et al. *Indirect treatment comparison of oral sebetralstat and intravenous recombinant human C1 esterase inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2025 Mar 15;21(1):10. doi: 10.1186/s13223-025-00955-6. PMID: 40089800; PMCID: PMC11909897.

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym (KONFIDENT) jako komparator zastosowano placebo.

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, w rozpatrywanej populacji pacjentów rekomenduje się stosowanie inhibitorów C1 esterazy oraz ikatybantu.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie KONFIDENT:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności – brak;
- Jakości życia – brak;
- Wyleczenia – brak;
- Zastępczych punktów końcowych:
 - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, zdefiniowany jako co najmniej „nieco lepiej” (dwa kolejne punkty czasowe) w ciągu 12 godz. od przyjęcia pierwszej dawki leku, wg skali ogólnego wrażenia zmiany w odczuciu pacjenta (PGI-C). Pacjenci oceniali objawy napadów w 7-punktowej skali (od „o wiele gorzej” do „o wiele lepiej”) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
 - czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów w stosunku do punktu wyjściowego (dwa kolejne punkty czasowe) w ciągu 12 godz. od przyjęcia pierwszej dawki leku, wg skali ogólnego wrażenia nasilenia w odczuciu pacjenta (PGI-S);
 - czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S (zdefiniowane jako ocena „brak”) w ciągu 24 godz. od podania leku;
- Bezpieczeństwa:
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Badanie KONFIDENT-S:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności – brak;
- Jakości życia – brak;
- Wyleczenia – brak;
- Zastępczych punktów końcowych:
 - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, zdefiniowany jako co najmniej „nieco lepiej” (dwa kolejne punkty czasowe) w ciągu 12 godz. od przyjęcia pierwszej dawki leku, wg skali PGI-C;
 - czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów w stosunku do punktu wyjściowego (dwa kolejne punkty czasowe) w ciągu 12 godz. od przyjęcia pierwszej dawki leku, wg skali PGI-S;
 - czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S (zdefiniowane jako ocena „brak”);
- Bezpieczeństwa:
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), w tym zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Oceniano m.in. częstość AE, które wystąpiły w ciągu 2 dni od podania leku, ciężkich AE i AE prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu oraz odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie głównego badania rejestracyjnego sebetralstatu oraz ChPL Ekterly przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria uwzględnione w ChPL Ekterly częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w głównym badaniu rejestracyjnym (KONFIDENT). Zgodnie z ChPL, sebetralstat jest przeznaczony do stosowania w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. W badaniu rejestracyjnym dodatkowo zawężono populację do pacjentów z HAE typu 1 lub 2.

Z badania KONFIDENT wykluczani byli pacjenci ze słabą odpowiedzią na bloker receptora bradykininy 2 (BR2), C1-INH lub inhibitor kalikreiny osocza w leczeniu HAE. Wykluczono również chorych z zaburzeniami czynności narządów (ALT lub AST >2x GGN, bilirubina bezpośrednia >1,25x GGN, INR >1,2, klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby określone jako Child-Pugh B lub C). W ChPL zawarto jedynie informację, że stosowanie leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) nie jest zalecane.

4.4. Ocena jakości badań

Ocenę wiarygodności przeprowadzono wyłącznie dla badań stanowiących podstawę do rejestracji produktu leczniczego Ekterly.

Wiarygodność badań KONFIDENT oraz KONFIDENT-S włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 oraz skali NICE.

Ocenę jakości ww. badań przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski:

Ocena wiarygodności głównego badania rejestracyjnego KONFIDENT, przeprowadzona przy użyciu narzędzia RoB 2.0 dla badań z randomizacją, wskazuje na „pewne zastrzeżenia” w zakresie ogólnego ryzyka błędu systematycznego. Zastrzeżenia wynikają z oceny w domenie odnoszącej się do brakujących danych w zakresie wyników badania (ok. 19% uczestników badania, którzy zostali poddani randomizacji, nie zostało uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa, ponieważ nie doświadczyli napadu HAE w czasie trwania badania).

Wiarygodność badania KONFIDENT-S, wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, oceniono na 7/8 pkt. Jeden punkt odjęto z uwagi na brak jednoznacznej informacji, że rekrutacja uczestników odbywała się w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej produktu leczniczego Ekterly przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*):

- KONFIDENT (główne badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, badanie 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania sebetralstatu (w dawce 300 oraz 600 mg) w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu 1 i 2 u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat;
- KONFIDENT-S (badanie typu OLE, ang. *open-label extension*) – jednoramienne, otwarte badanie wieloośrodkowe 3 fazy, dla oceny długoterminowej bezpieczeństwa sebetralstatu w dawce 600 mg.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Riedl 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego KONFIDENT;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov;
- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oraz MAIC Li 2025, przedstawiający wyniki porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa sebetralstatu z inhibitorem C1-esterazy;
- doniesienia konferencyjne: Cohn 2025 – prezentujące zbiorcze wyniki badań KONFIDENT i KONFIDENT-S oraz Aygoren-Pursun 2024 – prezentujące zbiorcze wyniki badań KONFIDENT i KONFIDENT-S dotyczące napadów obrzęku krtani.

Zgodnie z oceną przeprowadzoną przy użyciu narzędzia RoB 2.0 dla badań z randomizacją, główne badanie rejestracyjne KONFIDENT wykazuje pewne zastrzeżenia dotyczące ogólnego ryzyka błędu systematycznego,

natomiast wiarygodność badania KONFIDENT-S, wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, została oceniona na 7/8 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki głównego badania rejestracyjnego KONFIDENT.

W związku z faktem, iż badanie Aygören-Pürsün 2023 (2 fazy) stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ekterly, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniżej przedstawiono i omówiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu KONFIDENT (Tabela 6).

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej sebetralstatu – badanie KONFIDENT (wyniki przedstawiono dla liczby leczonych napadów)

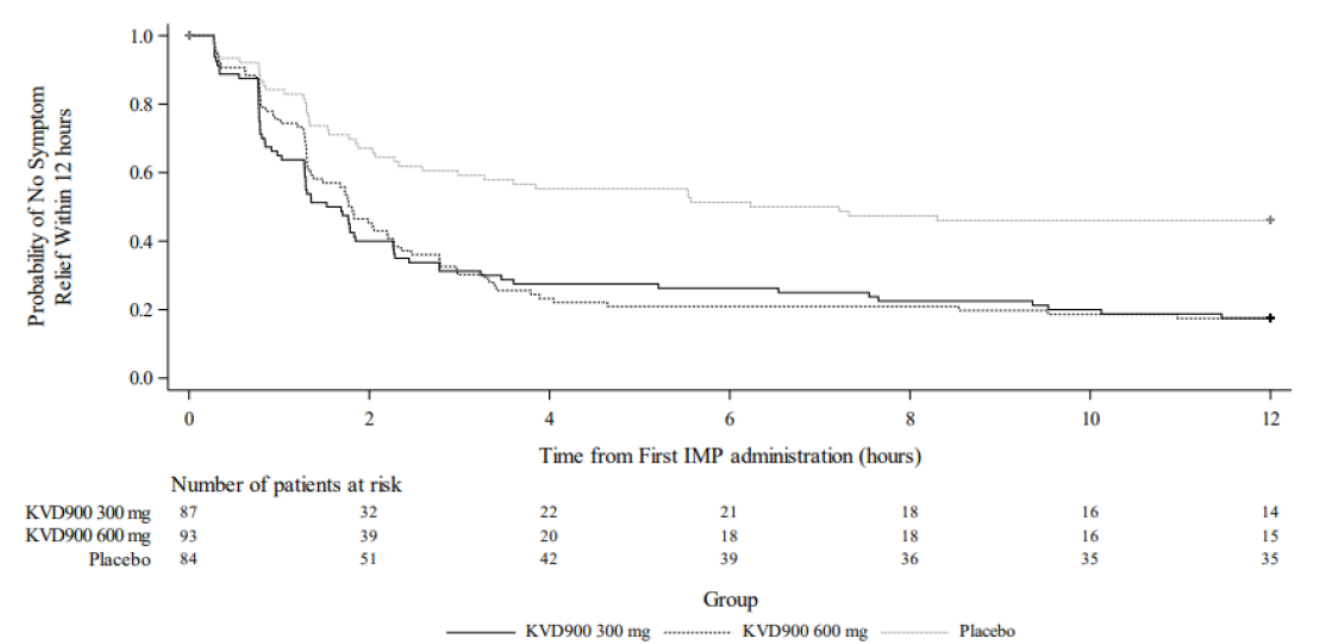
Parametr		Sebetralstat 300 mg, n=87	Sebetralstat 600 mg, n=93	Placebo, n=84	Parametr względny / Wartość p
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C					
Liczba napadów, n (%)	zdarzenia [^]	66 (75,9)	71 (76,3)	41 (48,8)	
	cenzorowane ^{^^}	21 (24,1)	22 (23,7)	43 (51,2)	
Mediana (95% CI), godziny		1,61 (1,28; 2,27)	1,79 (1,33; 2,27)	6,72 (2,33; NE)	SEB 300 mg vs PLC: p<0,0001* SEB 600 mg vs PLC: p=0,0013*
Średnia** (SD) liczba pkt wg skali PGI-C		-29,44 (13,82)	-11,32 (13,65)	51,59 (14,51)	SEB 300 mg vs PLC: LSMD = -81,03 (95% CI: -117,38; -44,68) SEB 600 mg vs PLC: LSMD = -62,91 (95% CI: -98,61; -27,21)
Czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S					
Liczba napadów, n (%)	zdarzenia [^]	44 (50,6)	49 (52,7)	26 (31,0)	
	cenzorowane ^{^^}	43 (49,4)	44 (47,3)	58 (69,0)	
Mediana (95% CI), godziny		9,27 (4,08; NE)	7,75 (3,27; NE)	NE (NE; NE)	SEB 300 mg vs PLC: p=0,0036* SEB 600 mg vs PLC: p=0,0032*
Średnia** (SD) liczba pkt wg skali PGI-S		-38,01 (12,45)	-37,44 (12,08)	13,21 (12,93)	SEB 300 mg vs PLC: LSMD = -51,22 (95% CI: 83,13; -19,31) SEB 600 mg vs PLC: LSMD = -50,65 (95% CI: -81,82; 19,48)
Czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S					
Liczba napadów, n (%)	zdarzenia [^]	37 (42,5)	46 (49,5)	23 (27,4)	
	cenzorowane ^{^^}	50 (57,5)	47 (50,5)	61 (72,6)	
Mediana (95% CI), godziny		NE (16,60; NE)	24,00 (10,60; NE)	NE (NE; NE)	SEB 300 mg vs PLC: p=0,0022* SEB 600 mg vs PLC: p<0,0001*
Średnia** (SD) liczba pkt wg skali PGI-S		1,62 (13,98)	-17,46 (13,62)	56,25 (14,43)	SEB 300 mg vs PLC: LSMD = -54,62 (95% CI: -87,05; -22,19) SEB 600 mg vs PLC: LSMD = -73,71 95% CI: (-105,35; -42,08)

Parametr	Sebetralstat 300 mg, n=87	Sebetralstat 600 mg, n=93	Placebo, n=84	Parametr względny / Wartość p
Całkowite ustąpienie napadu w ciągu 24 godz. od podania leku, n (%) napadów	37 (42,5)	46 (49,5)	23 (27,4)	

* Wartość p po zastosowaniu korekty Bonferroniego; ** średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (*Gehan score LS means*); ^napady, dla których został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy w ciągu 12 h; ^^ napady były traktowane jako cenzurowane, jeśli nie osiągnęły pierwszorzędowego punktu końcowego po 12 godzinach lub zastosowano standardowe leczenie w ciągu 12 godzin od pierwszego podania ocenianego leku
CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) – nie osiągnięto; SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe; LSMD (ang. *least squares mean difference*) – różnica średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów
Źródło: EPAR Ekterly https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026].

Do analizy włączono łącznie 264 napady HAE, z czego większość miała nasilenie łagodne (42,8%) lub umiarkowane (38,6%). Napady o ciężkim lub bardzo ciężkim nasileniu stanowiły odpowiednio 14,4% i 2,7%. Odsetek napadów leczonych pojedynczą dawką SEB 300 mg, 600 mg i placebo wynosił odpowiednio 61,6%, 58,9% i 44,6%.

Zastosowanie sebetralstatu w dawce 300 mg i 600 mg było związane z istotnym statystycznie skróceniem czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S jak również czasu do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, w porównaniu do placebo.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C)
Źródło: EPAR Ekterly

Wyniki dla skuteczności sebetralstatu z otwartej fazy przedłużonej (badanie KONFIDENT-S) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej sebetralstatu – badanie KONFIDENT-S

Parametr	Sebetralstat 600 mg Wszystkie napady HAE, n=640
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, mediana (IQR), godziny	1,68 (0,79; 3,89)* / 1,80 (0,95; 5,45)**
Czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	6,57 (1,61; >12)
Czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	21,02 (7,22; >24)

*Przy uwzględnieniu brakujących danych; **Bez uwzględnienia braków danych

IQR (ang. *interquartile range*) – przedział międzykwartyłowy

Źródło: Farkas 2025

Wyniki zbiorczej analizy badań KONFIDENT i KONFIDENT-S dotyczące skuteczności klinicznej sebetralstatu u pacjentów w wieku 12-17 lat (wszystkie napady, n=149) przedstawiono w Tabela 8, a dla skuteczności leczenia napadów obrzęku krtani (n=16) – w Tabela 9.

Dane dotyczące wszystkich napadów wskazują, że czas do rozpoczęcia ustępowania objawów jest zgodny z wynikami badania KONFIDENT dla dawki SEB 600 mg. W przypadku pozostałych punktów końcowych obserwowano krótszy czas do wystąpienia zdarzenia w porównaniu z wynikami badaniem KONFIDENT.

Przedstawione wyniki obarczone są dużą niepewnością, z uwagi na fakt, że pochodzą wyłącznie z abstraktów konferencyjnych. Ponadto, w przypadku wyników dotyczących napadów obrzęku krtani, analizowano niewielką liczbę epizodów, co dodatkowo wpływa na niepewność wnioskowania.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej sebetralstatu u pacjentów w wieku 12-17 lat – zbiorcza analiza wyników badań KONFIDENT i KONFIDENT-S

Parametr	Sebetralstat 600 mg* n=149 napadów
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, mediana (IQR), godziny	1,79 (0,76; 7,12)
Czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	3,53 (0,81; >24)
Czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	15,09 (3,52; >24)

*Mediana czasu do podania leku wynosiła 4 minuty

IQR (ang. *interquartile range*) – przedział międzykwartyłowy

Źródło: Cohn 2025 (abstrakt konferencyjny), data odcięcia danych: 31.01.2024

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej sebetralstatu w leczeniu napadów obrzęku krtani – zbiorcza analiza wyników badań KONFIDENT i KONFIDENT-S

Parametr	Sebetralstat 600 mg* n=16 napadów obrzęku krtani
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, mediana (IQR), godziny	1,52 (0,69; 6,07)
Czas do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	1,69 (0,81; 6,82)
Czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, mediana (IQR), godziny	9,74 (1,78; >24)

*Mediana czasu do podania leku wynosiła 8 minut

IQR (ang. *interquartile range*) – przedział międzykwartyłowy

Źródło: Aygoren-Pursun 2024 (abstrakt konferencyjny), data odcięcia danych: 31.01.2024

WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO SEBETRALSTAT VS INHIBITOR C1-ESTERAZY

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa oraz MAIC) skuteczności klinicznej sebetralstatu (300 mg) z inhibitorem C1-esterazy, podawanym dożylnie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu (HR=0,96 (95% Crl: 0,42; 2,15)) (Li 2025).

Komentarz Analityków

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących sebetralstat z ikatybantem, poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatora. Wyniki dla ikatybantu pozyskano z ChPL Firazyr¹³ oraz ze strony <https://clinicaltrials.gov>¹⁴.

Tabela 10. Wybrane wyniki dotyczące skuteczności leczenia sebetralstatem (badanie KONFIDENT) i ikatybantem (badanie FAST-3)

Punkt końcowy	Sebetralstat	Ikatybant
	SEB 300 mg n=87, SEB 600 mg n=93	n=43
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, mediana (95% CI), godziny	SEB 300 mg: 1,61 (1,28; 2,27) SEB 600 mg: 1,79 (1,33; 2,27)	1,5 (1,0; 2,0)
Czas do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, mediana (95% CI), godziny	SEB 300 mg: NE (16,60; NE) SEB 600 mg: 24,00 (10,60; NE)	-
Czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów, mediana (95% CI), godziny	-	8 (5,0; 42,5)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Przedstawione powyżej wyniki mogą wskazywać na porównywalną skuteczność sebetralstatu oraz ikatybantu w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku. Należy jednak mieć na uwadze dużą niepewność wnioskowania związaną z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, m.in. różnice w definicji punktu końcowego, w tym różne skale zastosowane do oceny ustępowania objawów oraz różne kryteria włączenia do badań, a co za tym idzie znaczną heterogeniczność populacji (m.in. w zakresie wieku, nasilenia i lokalizacji obrzęku, wyjściowego poziomu inhibitora C1-esterazy, stosowania profilaktyki długoterminowej).

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona głównie na podstawie łącznych wyników badania rejestracyjnego 3 fazy (KONFIDENT) oraz badania wspierającego 2 fazy (KVD900-201). Wyniki z dłuższego okresu obserwacji pochodzą z badania KONFIDENT-S (Farkas 2025) stanowiącego otwartą fazę przedłużoną.

Poniżej (Tabela 11) przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie łącznych wyników badań 2 i 3 fazy. Większość raportowanych TEAEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z leczeniem.

Tabela 11. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa sebetralstatu – badanie KVD900-301 (KONFIDENT) i KVD900-201

Parametr	Sebetralstat, 300 mg n=86	Sebetralstat, 600 mg n=153	Placebo n=138
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), n (%)	17 (19,8%), 20 zdarzeń	28 (18,5%), 39 zdarzeń	24 (17,4%), 34 zdarzenia
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), n (%)	1 (1,2%)	2 (1,3%)	0
Zgon, n(%)	0	0	0
TEAEs związane z leczeniem, n (%)	2 (2,3%)	6 (4,0%), 7 zdarzeń	6 (4,3%), 7 zdarzeń

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; SAE (ang. *serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane

Źródło: EPAR Ekterly

¹³Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211025153510/anx_153510_pl.pdf [dostęp: 20.01.2026].

¹⁴<https://clinicaltrials.gov/study/NCT00912093?tab=results> [dostęp: 20.01.2026].

Zgodnie z EPAR najczęściej raportowanym TEAE ($\geq 2\%$), u pacjentów leczonych sebetralstatem był ból głowy, który wystąpił u 1 pacjenta leczonego SEB 300 mg, 7 pacjentów leczonych SEB 600 mg i 4 pacjentów leczonych placebo.

Wyniki dla oceny bezpieczeństwa stosowania sebetralstatu z otwartej fazy przedłużonej głównego badania rejestracyjnego (badanie KONFIDENT-S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa sebetralstatu – badanie KVD900-302 (KONFIDENT-S)

Parametr	Sebetralstat, 600 mg n=84
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), n (%)	47 (56,0%)
TEAEs związane z leczeniem, n (%)	8 (9,5%)
Ciężkie TEAEs, n (%)	3 (3,6%)
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem, n (%)	0
Poważne (ang. <i>severe</i>) TEAEs, n (%)	5 (6,0%)
Poważne TEAEs związane z leczeniem, n (%)	1 (1,2%)*
TEAEs prowadzące do trwałej dyskontynuacji leczenia, n (%)	4 (4,8%)
TEAEs związane z leczeniem prowadzące do trwałej dyskontynuacji, n (%)	2 (2,4%)
TEAEs prowadzące do zgonu, n (%)	0

* Poważne TEAE dotyczyło wystąpienia biegunki.

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*);

Źródło: Farkas 2025

WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO SEBETRALSTAT VS INHIBITOR C1-ESTERAZY

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) bezpieczeństwa sebetralstatu z inhibitorem C1-esterazy, podawanym dożylnie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (OR=0,89 (95% CrI: 0,05; 14,70)) (Li 2025).

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁵, na dzień 15.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ekterly.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁶ na dzień 15.01.2026 r. dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ekterly. Zidentyfikowano 47 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 16 dotyczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym 0 zgonów). Najwięcej zdarzeń dotyczyło:

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (15 przypadków), w tym: podanie niewłaściwej dawki leku (9);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13 przypadków), w tym: nieskuteczność leczenia (7);
- wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (13 przypadków), w tym: obrzęk naczynioruchowy (13);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (13 przypadków), w tym: wymioty (3), nudności (2), zapalenie trzustki (1).

W bazie EudraVigilance¹⁷ do dnia 16.01.2026 r. odnotowano 14 przypadków podejrzeń działań niepożądanych raportowanych dla leku Ekterly i dotyczyły one m.in.:

- wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (7 przypadków), w tym: obrzęk naczynioruchowy (7);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (4 przypadki), w tym: nieskuteczność leczenia (3), gorączka (1);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (3 przypadki), w tym: podanie niewłaściwej dawki leku (1), celowe podanie niższej dawki leku (1), złamanie żebra (1);
- nieprawidłowych wyników badań (3 przypadki), w tym: podwyższone ciśnienie krwi (1), wzrost masy ciała (1), nieprawidłowe wyniki parametrów wątroby (1).

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 15.01.2026].

¹⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2026].

¹⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.01.2026].

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, do dnia 16.01.2026 r. odnotowano 8 przypadków potencjalnych działań niepożądanych leku Ekterly. Najczęściej występujące AE dotyczyły:

- wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (6 przypadków), w tym: obrzęk naczynioruchowy (6);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 przypadki), w tym: nieskuteczność leczenia (2), dreszcze (1), uczucie zimna (1);
- zaburzeń układu immunologicznego (3 przypadki), w tym: nadwrażliwość (3), reakcja alergiczna (1), reakcja anafilaktyczna (1), nadwrażliwość na lek (1);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (2 przypadki), w tym: celowe podanie niższej dawki leku (1), pominięcie dawki leku (1);
- zaburzeń układu nerwowego (2 przypadki), w tym: ból głowy (1), utrata przytomności (1), omdlenie (1).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Główne badanie rejestracyjne KONFIDENT:

- Badanie kontrolowane placebo – brak wyników dla bezpośredniego porównania sebetralstatu z aktywnym komparatorem;
- Do badania włączono pacjentów wyłącznie z HAE typu 1 lub 2 (populacja zawężona względem wskazania rejestracyjnego);
- Niska liczebność próby w badaniu rejestracyjnym KONFIDENT (110 pacjentów włączonych do analizy);
- Dowody dla pacjentów poniżej 18 r.ż. są ograniczone (13 pacjentów pediatrycznych w badaniu KONFIDENT);
- Część badanych (22%) stosowała profilaktykę napadów HAE, co potencjalnie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki;
- Zróżnicowany czas od pierwszych objawów napadu do przyjęcia leku, co potencjalnie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki;
- Efekty leczenia oceniono na podstawie subiektywnej oceny poprawy raportowanej przez pacjenta;
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów do prezentacji wyników dla skuteczności wiąże się z pewnymi ograniczeniami:
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji;
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne;
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

Badanie KONFIDENT-S:

- Brak grupy kontrolnej;
- Stosowanie SEB wyłącznie w dawce 600 mg;
- Z uwagi na długi czas trwania obserwacji odnotowano zmniejszenie systematyczności w regularnym wypełnianiu dzienniczka pacjenta przy kolejnych napadach HAE; w związku z powyższym wyniki dla punktu końcowego odnoszącego się do czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów prezentowano zarówno z uwzględnieniem brakujących danych jak również bez ich uwzględnienia.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2026].

Wyniki głównego badania rejestracyjnego (z randomizacją, kontrolowanego placebo, fazy III) wskazują na korzyści z leczenia sebetralstatem ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu 1 i 2 w populacji pacjentów od 12 r.ż. Zastosowanie sebetralstatu (SEB) w dawce 300 mg i 600 mg było związane z istotnym statystycznie skróceniem czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C, czasu do redukcji nasilenia objawów wg skali PGI-S, jak również czasu do całkowitego ustąpienia napadu wg skali PGI-S, w porównaniu do placebo (PLC).

Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów w grupie SEB 300 mg, SEB 600 mg oraz PLC wyniosła odpowiednio 1,6, 1,8 oraz 6,7 godz., mediana czasu do redukcji nasilenia objawów – odpowiednio 9,3, 7,8 godz. oraz NE (nie osiągnięto), natomiast mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów napadu – odpowiednio NE, 24 godz., NE.

Całkowite ustąpienie napadu w ciągu 24 godz. odnotowano w przypadku 42,5%, 49,5% i 27,4% napadów odpowiednio w grupach SEB 300 mg, SEB 600 mg i PLC.

Wyniki przedłużonego badania otwartego KONFIDENT-S, w którym oceniano SEB w dawce 600 mg, wskazują, że mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wyniosła 1,7 godz., mediana czasu do redukcji nasilenia objawów – 6,6 godz., a mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów napadu – 21 godz.

Wyniki pośredniego porównania skuteczności klinicznej sebetralstatu z inhibitorem C1-esterazy podawanym dożylnie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu.

Zestawienie wyników dla skuteczności sebetralstatu i ikatybantu może wskazywać na porównywalną skuteczność obu leków w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu. Należy jednak mieć na uwadze dużą niepewność wnioskowania w tym zakresie.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badania rejestracyjnego 3 fazy (KONFIDENT) oraz badania wspierającego 2 fazy, wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) w grupach SEB 300 mg, SEB 600 mg i PLC (odpowiednio 19,8%, 18,5% i 17,4%). Większość raportowanych TEAEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Odnotowano 3 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (2 przypadki w grupie SEB 600 mg oraz jeden w grupie 300 mg), z których żadne nie było związane z leczeniem. Nie odnotowano zgonów.

Wyniki dla bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji (badanie KONFIDENT-S) wskazują, że TEAEs wystąpiły u 56% badanych, TEAEs związane z leczeniem u 9,5% badanych, ciężkie TEAEs u 3,6% badanych (żadne nie było związane z leczeniem), poważne TEAEs u 6% badanych (w tym jedno związane z leczeniem) natomiast TEAEs związane z leczeniem prowadzące do trwałej dyskontynuacji leczenia u 2,4% badanych.

Wyniki pośredniego porównania bezpieczeństwa sebetralstatu z inhibitorem C1-esterazy, podawanym dożylnie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (PS z metaanalizą sieciową, Li 2025).

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

Interwencja:

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Ekterly: „Zalecana dawka to jedna tabletka 300 mg produktu leczniczego Ekterly przyjmowana jak najwcześniej po stwierdzeniu objawów napadu. Drugą dawkę można przyjąć po 3 godzinach od pierwszej dawki, jeżeli odpowiedź jest niewystarczająca lub w przypadku nasilenia lub nawrotu objawów. Nie należy stosować więcej niż dwóch dawek w ciągu 24 godzin.”.
- W oszacowaniach przyjęto dwa scenariusze dawkowania produktu leczniczego Ekterly. W Scenariuszu 1. założono ustąpienie objawów wszystkich napadów HAE po zastosowaniu jednej dawki ocenianego leku (300 mg), natomiast w Scenariuszu 2. przyjęto, że odpowiedź po jednej dawce sebetralstatu jest niewystarczająca i konieczne jest zastosowanie drugiej dawki leku (razem 600 mg) we wszystkich napadach HAE. Przyjęte scenariusze dawkowania należy traktować jako skrajne: Scenariusz 1. odpowiada minimalnemu założeniu zużycia leku, a Scenariusz 2.– odpowiada założeniu maksymalnego zużycia.
- Ceny jednostkowe za jedno opakowanie (4 tabletki) oraz jedną tabletkę produktu leczniczego Ekterly przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej: <https://www.drugs.com/price-guide/ekterly>¹⁹. Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej – czyli dolar amerykański – na PLN, użyto średniego kursu NBP²⁰ z dnia 12.01.2026 r.
- W związku z faktem, iż HAE jest chorobą o charakterze napadowym oraz mając na uwadze, że wszyscy pacjenci mogą doświadczyć ostrego napadu choroby, odstąpiono od szacowania rocznego kosztu terapii sebetralstatem i obliczono jedynie koszty leczenia jednego napadu HAE.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszty leków.

Dane wejściowe do szacowania kosztów interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie		Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]		3,60	Tabela nr 006/A/NBP/2026 z dnia 2026-01-12
Dawka leku Ekterly na 1 napad HAE [mg]	Scenariusz 1.	300	ChPL Ekterly
	Scenariusz 2.	600	
Cena sebetralstatu [PLN]	Za 300 mg	29 404,87	Drugs.com
	Za 1 opakowanie (1200 mg)	117 619,50	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł podanych w tabeli.

Komparator:

- Koszt wybranego komparatora (ikatybant) obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 18.12.2025 roku²¹. W związku z dostępnością kilku refundowanych preparatów ikatybantu, w analizie przyjęto koszt najtańszego refundowanego odpowiednika – Icatibant Medical Valley. Jest on dostępny w ramach refundacji aptecznej, przy czym pacjent ponosi odpłatność ryczałtową w wysokości 3,20 PLN. Do wyliczeń przyjęto cenę za 1 opakowanie (1 ampułko-strzykawka po 3 ml) ww. produktu leczniczego na podstawie wysokości limitu finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy.

¹⁹ Cena produktu leczniczego Ekterly, <https://www.drugs.com/price-guide/ekterly> [dostęp: 13.01.2026].

²⁰ Średni kurs NBP, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 13.01.2026].

²¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.01.2026].

- Zgodnie z ChPL Icatibant Medical Valley²² zalecana dawka dla osób dorosłych to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Icatibant Medical Valley 30 mg. W większości przypadków jedno wstrzyknięcie produktu Icatibant Medical Valley jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu Icatibant Medical Valley. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie produktu Icatibant Medical Valley.
- W analizie kosztów terapii przyjęto, że leczenie jednego napadu HAE wymaga zastosowania jednej dawki leku Icatibant Medical Valley. Z uwagi na brak wiarygodnych danych umożliwiających oszacowanie konieczności powtórnych podań w rzeczywistej praktyce klinicznej, dodatkowe dawki ikatybantu nie zostały uwzględnione.
- Z uwagi na brak danych umożliwiających wiarygodne określenie struktury wiekowo-płciowej oraz masy ciała pacjentów w wieku 12–18 lat, a także możliwy niski wpływ tej podgrupy pacjentów na całkowite koszty w analizowanej populacji, odstąpiono od szczegółowych wyliczeń dawkowania leku Icatibant Medical Valley u pacjentów pediatrycznych.
- Ze względu na możliwość samodzielnego podania leku lub jego podania przez opiekuna w warunkach domowych, nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Dane wejściowe do szacowania kosztów komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Dane wejściowe dla komparatora

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka leku Icatibant Medical Valley na jeden napad HAE [mg]	30	ChPL Icatibant Medical Valley
Wysokość limitu finansowania leku Icatibant Medical Valley [PLN]	1 663,50	Obwieszczenie MZ
Koszt ponoszony przez pacjenta [PLN]	3,20	
Koszt ponoszony przez NFZ [PLN]	1 660,30	Obliczenia własne

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł podanych w tabeli.

6.1.2. Wyniki

Analiza kosztów interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowe koszty leczenia jednego napadu HAE sebetralstatem, zgodnie z przyjętymi założeniami.

Tabela 15. Oszacowanie kosztów interwencji

Dawkowanie	Zalecana dawka Ekterly [mg]	Liczba podań na 1 napad HAE	Dawka na 1 napad HAE [mg]	Cena za 300 mg Ekterly [PLN]	Koszt interwencji na 1 napad HAE [PLN]
	[1]	[2]	[3]=[1]*[2]	[4]	[5]=[2]*[4]
Scenariusz 1.	300	1	300	29 404,87	29 404,87
Scenariusz 2.	300	2	600	29 404,87	58 809,74

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany koszt leczenia jednego napadu HAE sebetralstatem wyniesie:

- ok. 29,4 tys. PLN w Scenariuszu 1.;
- ok. 58,8 tys. PLN w Scenariuszu 2.

²² Charakterystyka Produktu Leczniczego Icatibant Medical Valley, <https://leksykon.com.pl/baza-chpl/i/icatibant-medical-valley-roztwor-do-wstrzykiwan-w-ampulko-strzykawce-30-mg-chpl.pdf> [dostęp: 19.01.2026].

Ograniczenia analizy kosztów interwencji:

- Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się dużą zmiennością przebiegu zarówno między pacjentami, jak i u tego samego pacjenta w czasie. Napady różnią się lokalizacją, nasileniem i czasem trwania, a także odpowiedzią na leczenie doraźne. W praktyce klinicznej nie jest prawdopodobne, aby wszystkie napady u wszystkich pacjentów reagowały jednakowo na pierwszą dawkę leku lub aby wszystkie wymagały podania dawki dodatkowej. W związku z powyższym przyjęcie skrajnych scenariuszy dawkowania produktu leczniczego Ekterly (wszystkie napady ustępują po jednej dawce lub wszystkie wymagają drugiej dawki) stanowi istotne ograniczenie i może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego zużycia leku oraz kosztów leczenia.
- Brak możliwości wiarygodnego oszacowania rocznych kosztów terapii sebetralstatem dla jednego pacjenta ze względu na nieprzewidywalny charakter choroby.

Komentarz Analityków:

Odnaleziono wyniki polskiego badania klinicznego obejmującego dorosłych pacjentów z HAE typu 1 i 2 leczonych w ośrodkach referencyjnych²³. W badaniu tym 118 objawowych pacjentów zgłosiło łącznie 2 835 napadów w okresie 6 miesięcy, co odpowiada średnio 24 napadom na pacjenta w ciągu pół roku, tj. około 48 napadom rocznie (przy założeniu stabilnej częstości występowania napadów w czasie). Należy podkreślić, że badana populacja obejmowała pacjentów z aktywnym i często cięższym przebiegiem choroby, pozostających pod specjalistyczną opieką, co ogranicza możliwość bezpośredniego uogólnienia uzyskanych wyników na całą populację pacjentów z HAE w Polsce. Dodatkowo, w otwartej fazie przedłużonej głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ekterly (KONFIDENT-S) odnaleziono informacje o ogólnej medianie liczby leczonych napadów, która wynosiła 8 (zakres: 1–61) oraz medianie liczby napadów w miesiącu, która wynosiła od 0 do 2. W związku z powyższym, ze względu na heterogeniczność populacji oraz zmienność częstości występowania napadów, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby napadów przypadających na jednego pacjenta w Polsce ani oszacowanie rocznych kosztów terapii HAE.

Analiza kosztów komparatora

Oszacowano koszt leczenia 1 napadu HAE u osoby dorosłej wybranym komparatorem i porównano go z kosztem leczenia 1 napadu HAE ocenianą technologią.

W tabeli poniżej przedstawiono ww. koszty. Do porównania przyjęto scenariusz niskiego zużycia produktu leczniczego Ekterly.

Tabela 16. Porównanie oszacowanych kosztów leczenia 1 napadu HAE interwencji i wybranego komparatora (ikatybant)

Produkt leczniczy	Zalecana dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań na 1 napad HAE	Cena za 1 dawkę = koszt leczenia 1 napadu HAE [PLN]
Ekterly	300	1	29 404,87
Icatibant Medical Valley	30		1 660,30
		Różnica kosztów:	27 744,57

Źródło: Obliczenia własne AOTMiT.

Koszt leczenia 1 napadu HAE u osoby dorosłej produktem leczniczym Icatibant Medical Valley wynosi ok. 1,7 tys. PLN i jest niemal 18 razy niższy od kosztów oszacowanych dla ocenianej interwencji.

Ograniczenia:

- Przyjęcie jednej dawki leku na napad stanowi uproszczenie analizy kosztów i może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów w przypadkach cięższych napadów HAE, w których konieczne jest podanie drugiej lub trzeciej dawki leku. W takich sytuacjach rzeczywiste wydatki na leczenie 1 napadu HAE mogą być wyższe niż oszacowane, co należy traktować jako ograniczenie.

²³ Piotrowicz-Wójcik, K.; Bulanda, M.; Juchacz, A.; Jamróz-Brzeska, J.; Gocki, J.; Kuziemski, K.; Pawłowicz, R.; Porebski, G. *Clinical Characteristics and Management of Angioedema Attacks in Polish Adult Patients with Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency*. J. Clin. Med. 2021, 10, 5609. <https://doi.org/10.3390/jcm10235609>.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- Założono, że u wszystkich pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia w ciągu jednego roku wystąpi jeden ostry napad HAE i otrzymają oni ocenianą technologię – wyniki mogą być zarówno przeszacowane jak i niedoszacowane i należy je interpretować z ostrożnością.
- Koszty leczenia jednego napadu HAE przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.
- Ze względu na napadowy charakter choroby i stosowanie terapii sebetralstatem jako leczenia doraźnego zmiany w liczebności populacji docelowej w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Ekterly nie zostały uwzględnione. W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. roku refundacji.
- Analizę przeprowadzono w trzech wariantach zgodnych z wariantami przedstawionymi w szacowaniu populacji docelowej tj. minimalny, podstawowy i maksymalny.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 17. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr		Oszacowana wartość
Liczebność populacji docelowej	Wariant minimalny	451
	Wariant podstawowy	455
	Wariant maksymalny	458
Koszt leku leczenia 1 napadu HAE [PLN]	Scenariusz 1. (1 dawka)	29 404,87
	Scenariusz 2. (2 dawki)	58 809,74

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane wydatki NFZ na leczenie 1 ostrego napadu HAE w populacji docelowej.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant analizy (populacji docelowej)	Scenariusz dawkowania	Koszt leczenia 1 napadu HAE w populacji docelowej [PLN]
Minimalny	Scenariusz 1.	13 261 596,40
	Scenariusz 2.	26 523 192,70
Podstawowy	Scenariusz 1.	13 379 215,80
	Scenariusz 2.	26 758 431,70
Maksymalny	Scenariusz 1.	13 467 430,50
	Scenariusz 2.	26 934 860,90

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zakładając, że u wszystkich pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia sebetralstatem w ciągu jednego roku wystąpi jeden ostry napad HAE, wydatki z budżetu FM mogą wynieść ok. 13,4–26,8 mln PLN.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Ekterly (sebetralstat) we wskazaniu: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 8 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: „Ekterly” i „sebetralstat”, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Ekterly, której metodykę i wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2026 committee-papers	<u>Rodzaj analizy:</u> Analiza kosztów i efektów zdrowotnych (CEA). <u>Populacja:</u> Pacjenci w wieku powyżej 12 lat z HAE typu 1 lub 2. <u>Rodzaj terapii:</u> Leczenie doraźne ostrych napadów HAE. <u>Model ekonomiczny:</u> Model Markowa z cyklami krótkoterminowymi. <u>Perspektywa:</u> NHS Wielkiej Brytanii i Personal Social Services (PSS). <u>Horyzont czasowy:</u> 62,3 lata (długość 1 cyklu – 21 dni). <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% rocznie dla kosztów i efektów zdrowotnych. <u>Próg opłacalności:</u> £20,000 i £30,000	Sebetralstat vs SoC <u>SoC:</u> • ikatybant (podskórnie) • C1-inhibitory dożylnie: ○ Ruconest ○ Berinert ○ Cinryze	<u>Założenia analizy:</u> • Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie (koszty leków, podania, terapii ratunkowej i hospitalizacji). • Zakładano, że pacjenci mogą stosować leki samodzielnie lub pod nadzorem. • Model uwzględniał dodatkowe dawki leków oraz terapię ratunkową. • Wszystkie terapie miały równą skuteczność bazową, ale czas do ustąpienia ataku HAE zależał od czasu podania leku. • Model uwzględniał zdarzenia niepożądane (głównie reakcje w miejscu podania). • Napady HAE traktowano jako zdarzenia ostre, przemijające, z przypisanymi kosztami i wpływem na jakość życia. <u>Wyniki analizy:</u> • Przyrost QALY: 0,11. • ICER: wartość utajniona ze względu na tajemnicę handlową. • NHB: ujemny przy wskazanych progach opłacalności.

CEA (ang. *cost-effectiveness analysis*) – analiza kosztów i efektów zdrowotnych; ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) – przyrostowy wskaźnik kosztu do efektu zdrowotnego; NHB (ang. *Net Health Benefit*) – skorygowana o koszty korzyść zdrowotna; NHS (ang. *National Health Service*) – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii; PSS zdrowotne (ang. *Personal Social Services*) – osobiste i społeczne usługi; SoC (ang. *Standard of Care*) – standardowa opieka; QALY (ang. *quality-adjusted life year*) – rok życia skorygowany o jakość;

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie sebetralstatu wiąże się z dodatnim przyrostem QALY wynoszącym 0,11 w porównaniu ze standardową opieką. Ze względu na poufność handlową całkowity koszt leczenia sebetralstatem oraz ICER nie zostały ujawnione.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Koszt ocenianej technologii uzyskano ze strony internetowej: Drugs.com.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Brak możliwości wiarygodnego oszacowania liczby napadów HAE na 1 pacjenta. Założono, że u wszystkich pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia w ciągu jednego roku wystąpi co najmniej jeden ostry napad HAE i otrzymają oni ocenianą technologię – wyniki mogą być zarówno przeszacowane jak i niedoszacowane i należy je interpretować z ostrożnością.
- Brak możliwości wiarygodnego oszacowania rocznych kosztów terapii sebetralstatem ze względu na nieprzewidywalny charakter choroby.
- Ograniczenia związane z przyjętymi scenariuszami zużycia leku – scenariusze skrajne mogą prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego zużycia leku oraz kosztów leczenia.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany średni koszt leczenia jednego napadu HAE z wykorzystaniem ocenianej interwencji w przypadku ustąpienia objawów po przyjęciu 1 dawki leku wyniesie ok. 29,4 tys. PLN, a w przypadku konieczności zastosowania kolejnej dawki – ok. 58,8 tys. PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę kosztów leczenia jednego napadu HAE u osoby dorosłej pomiędzy ocenianą technologią a ikatybantem (Icatibant Medical Valley) podlegającym w Polsce refundacji aptecznej. Przyjęto, że objawy napadu ustąpią całkowicie po podaniu 1 dawki każdego z produktów leczniczych. Oszacowany koszt zastosowania wybranego komparatora wyniósł ok. 1,7 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a ikatybantem wyniosła ok. 27,7 tys. PLN na korzyść komparatora.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet Funduszu Medycznego. Zakładając, że u wszystkich pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia sebetralstatem w ciągu jednego roku wystąpi jeden ostry napad HAE, w przypadku objęcia technologii Ekterly refundacją, wydatki z budżetu FM mogą wynieść ok. 13,4–26,8 mln PLN.

Zagraniczne analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Ekterly, która wskazuje, że stosowanie sebetralstatu wiąże się z dodatnim przyrostem QALY wynoszącym 0,11 w porównaniu ze standardową opieką. Ze względu na poufność handlową całkowity koszt leczenia sebetralstatem oraz ICER nie zostały ujawnione.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ekterly (sebetralstat) we wskazaniu: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Ekterly” i „sebetralstat”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono informacji o 2 postępowaniach w sprawie wydania rekomendacji refundacyjnych będących w toku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2026 Project information Sebetralstat for treating acute attacks of hereditary angioedema in people aged 12 and over [ID6284] Guidance NICE	Leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych	W trakcie oceny.	Brak informacji o terminie wydania ostatecznej rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss	Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy, leczenie doraźne, pacjenci ≥ 12 lat	W trakcie oceny.	Wydanie rekomendacji planowane jest na kwiecień 2026 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł internetowych podanych w powyższej tabeli.

Komentarz Analityków:

W ramach wyszukiwania odnaleziono wstępną rekomendację NICE²⁴ dla sebetralstatu, która obecnie poddana jest konsultacjom. NICE zaproponował rekomendację negatywną powołując się na poniższe argumenty:

- dane kliniczne wskazują, że sebetralstat prowadzi do szybszego ustępowania objawów napadów HAE w porównaniu z placebo, jednak jego skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami pozostaje niepewna. Aktualnie dostępne są porównania pośrednie, obciążone licznymi ograniczeniami i różnicami metodologicznymi, co nie pozwala jednoznacznie określić pozycji sebetralstatu względem stosowanych obecnie leków;

²⁴ National Institute for Health and Care Excellence, *Sebetralstat for treating hereditary angioedema attacks in people 12 years and over*, Draft guidance consultation, October 2025.

- *dodatkowe niepewności dotyczą modelu ekonomicznego, w szczególności braku danych o czasie trwania napadów oraz zastosowanych metod estymacji efektów leczenia. W rezultacie nie jest możliwe wiarygodne określenie efektywności kosztowej sebetralstatu, co prowadzi do braku rekomendacji jego stosowania.*

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ekterly odnaleziono informacje o dwóch aktualnie trwających ocenach, tj. w Wielkiej Brytanii i w Niemczech. NICE wstępnie zaproponował negatywną rekomendację argumentując to m.in. niepewnościami związanymi ze skutecznością sebetralstatu w porównaniu do stosowanych terapii czy brakiem możliwości wiarygodnego określenia efektywności kosztowej leku Ekterly.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aygören-Pürsün 2023	Aygören-Pürsün E, Zanichelli A, Cohn DM, et al. An investigational oral plasma kallikrein inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 2 trial. <i>Lancet</i> . 2023 Feb 11;401(10375):458-469. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02406-0. PMID: 36774155.
Aygören-Pürsün 2024 (abstrakt)	Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Lumry W et al. On-demand treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks with sebetralstat: pooled analysis from KONFIDENT and KONFIDENT-S. <i>Oral Abstracts /Ann Allergy Asthma Immunol</i> 133 (2024) S2–S100.
Cohn 2025 (abstrakt)	Cohn D, Kessell A, Kinaciyan T et al. On-demand Treatment Of Hereditary Angioedema Attacks With Sebetralstat In Adolescents: Pooled Analysis From KONFIDENT And KONFIDENT-S. <i>J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 155, NUMBER 2</i> .
KONFIDENT (Riedl 2024)	Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al.; KONFIDENT Investigators. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. <i>N Engl J Med</i> . 2024 Jul 4;391(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa2314192. Epub 2024 May 31. PMID: 38819658.
KONFIDENT-S (Farkas 2025)	Farkas H, Anderson J, Bouillet L et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Sebetralstat: Interim Analysis of KONFIDENT-S Open-label Extension. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2025 Nov;13(11):3094-3103.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2025.08.020. Epub 2025 Aug 29. PMID: 40886933.
Li 2025	Li HH, Aygören-Pürsün E, Magerl M, et al. Indirect treatment comparison of oral sebetralstat and intravenous recombinant human C1 esterase inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2025 Mar 15;21(1):10. doi: 10.1186/s13223-025-00955-6. PMID: 40089800; PMCID: PMC11909897.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2025	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1272/ [dostęp: 08.01.2026].
NICE 2026	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11334 [dostęp: 08.01.2026].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Sebetralstat for treating hereditary angioedema attacks in people 12 years and over</i> , Draft guidance consultation, October 2025.
PSA 2025	Porębski G. et al., <i>Position statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology on the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: 2025 update. Part II: treatment, monitoring, perioperative management, and the particular aspects of care for women and children</i> , <i>Allergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2025; 12, 4: 233–249, doi: https://doi.org/10.5114/pja.2025.156375 .
US HAEA 2020	Busse P.J. et al., <i>US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema</i> , <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2021;9:132-50.
WAO_EAACI 2021	Maurer M. et al., <i>The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update</i> , <i>Allergy</i> . 2022;77:1961–1990, DOI: 10.1111/all.15214.
Zuraw 2025	Zuraw B.L. et al., <i>Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment</i> , <i>Clinical Reviews in Allergy & Immunology</i> (2025) 68:24, https://doi.org/10.1007/s12016-025-09027-4 .

Pozostałe publikacje

AOTMiT-OT.423.1.39.2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Orladeyo (berotralstat) w ramach programu lekowego: B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.39.2025, 7 sierpnia 2025 r.</i>
Cena Ekterly 2026	Cena produktu leczniczego Ekterly, https://www.drugs.com/price-guide/ekterly [dostęp: 13.01.2026].
ChPL Ekterly	Charakterystyka produktu leczniczego Ekterly; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ekterly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.01.2026].
ChPL Firazyr	Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211025153510/anx_153510_pl.pdf [dostęp: 20.01.2026].
ChPL Icatibant Medical Valley	Charakterystyka produktu leczniczego Icatibant Medical Valley; https://lekzykon.com.pl/baza-chpl/i/icatibant-medical-valley-roztor-do-wstrzykiwan-w-ampulko-strzykawce-30-mg-chpl.pdf [dostęp: 19.01.2026].
EPAR Ekterly	Ekterly Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006211/0000. 24 July 2025; EMA/266036/2025; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Ekterly https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026].
EudraVigilance	EudraVigilance Database, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 16.01.2026].
FDA	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 15.01.2026].
IPPEZ 2023	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, https://ippep.pl/16-maja-swiatowy-dzien-hae/ [dostęp: 12.01.2026].
NBP 2026	Średni kurs NBP, https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/ [dostęp: 13.01.2026].
NICE 2025a	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal – Sebetralstat for treating acute attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over [ID6284]</i> , Committee Papers, 2025, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11334/documents/committee-papers [dostęp: 04.02.2026].

Obwieszczenie MZ AOS	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf [dostęp: 02.01.2026].
Obwieszczenie MZ leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 12.01.2026].
Piotrowicz-Wójcik 2021	Piotrowicz-Wójcik, K.; Bulanda, M.; Juchacz, A.; Jamróz-Brzeska, J.; Gocki, J.; Kuziemski, K.; Pawłowicz, R.; Porebski, G. <i>Clinical Characteristics and Management of Angioedema Attacks in Polish Adult Patients with Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency</i> . J. Clin. Med. 2021, 10, 5609. https://doi.org/10.3390/jcm10235609 .
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 16.01.2026].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 16.01.2026].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polish Society of Allergology PSA 2025 (Polska)	Stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1. Odnaleziony dokument opublikowany został przed datą rejestracji ocenianego leku. W dokumencie nie zawarto informacji o sile zaleceń. <u>Acute treatment of attacks:</u> • General principles: ○ Consider treating all angioedema attacks, regardless of severity or location. ○ Attacks involving the airway always require immediate on-demand treatment and monitoring in a medical facility. ○ Full therapeutic doses of medication must be administered. ○ The patient must have a supply sufficient to treat at least two attacks. ○ The patient should be trained in self-administration. • Treatment of choice: ○ pdC1-INH (IV): 20 IU/kg body weight for both adults and children. ○ rh-C1-INH (IV): ≤ 84 kg – 50 U/kg body weight; > 84 kg – 4,200 U; max 2 doses per 24 h; approved from the age of 2. ○ Icatibant (SC): 30 mg; pediatric dose based on weight (10–30 mg); may be repeated ≥ 6 hours; max 3 doses/24 h; approved from the age of 2. • Alternative treatment: ○ FFP (IV): 2 units. <u>Long-term prophylaxis</u> • General principles: ○ Assess each patient at every follow-up (at least annually) for LTP indications. ○ All patients on LTP must also have access to acute treatment. ○ Regardless of LTP, patients should follow STP recommendations when indicated. • Treatment of choice: ○ pdC1-INH (SC): 60 IU/kg; for adolescents (≥ 12 y) and adults; preferred during pregnancy/lactation. ○ Lanadelumab (SC): 300 mg q2w; suitable from the age of 2; may be extended to q4w in stable patients after 6 months; in children dose depends on weight (150 mg q4w to 300 mg q2w); reimbursed in Poland under Drug Program B.122. ○ Berotralstat (oral): 150 mg once daily with food; approved for adolescents (≥ 12 y) and adults. ○ Garadacimab (SC): 200 mg q4w (loading: 400 mg); approved from the age of 12. ○ pdC1INH (IV): 60 IU/kg twice weekly (every 3–4 days), approved from the age of 6 years and in adults; dose adjusted according to individual response and age. • Alternative treatment: ○ Androgens (oral) (e.g., danazol): associated with significant side effects; not to exceed 200 mg/d; contraindicated in children and in pregnancy/lactation. ○ Antifibrinolytics (oral) (e.g., tranexamic acid): low efficacy; used only when first-line options are unavailable (mostly in children/ women). <u>Short-term prophylaxis:</u> • General principles: ○ Administer shortly before the procedure—no later than 6 hours pre-op. ○ Regardless of STP, the patient must carry at least two doses of acute medication for breakthrough attacks. ○ STP should be applied even in patients receiving LTP. • Treatment of choice: ○ pdC1-INH (IV): 1,000 IU or 20 IU/kg; in children, 15–30 IU/kg. • Alternative treatment: ○ FFP (IV): 2 units in adults; in children, 10 ml/kg given 1–2 hours pre-procedure. ○ Androgens and antifibrinolytics are not recommended.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów Zuraw 2025 (Świat)	Międzynarodowy Konsensus Ekspertów dotyczący postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym z prawidłowym poziomem inhibitora C1. Odnaleziony dokument opublikowany został przed datą rejestracji ocenianego leku. W dokumencie nie zawarto informacji o sile zaleceń. • <i>The treatment strategies used for HAE-nC1INH are similar to those of HAE-C1INH and include the use of on-demand treatment (ODT), short-term prophylaxis (STP), and long-term prophylaxis (LTP).</i> • <i>Plasma-derived C1INH and icatibant are both broadly used and effective ODTs in HAE-XII, HAE-PLG, and HAE-UNK.</i> • <i>Information regarding STP outcomes in HAE-nC1INH is insufficient from the HCT survey and the literature to provide treatment recommendations. It is reasonable to consider the same approach as adopted for HAE-C1INH with treating physicians exercising clinical judgement.</i> • <i>In all cases, it is recommended that ODT be made available for all patients.</i> • <i>Similar to HAE-C1INH, disease severity can be increased with estrogen exposure in HAE-nC1INH, in particular for HAE-XII. Given the negative disease impact, discontinuation of exogenous estrogen is recommended whenever possible.</i> • <i>LTP with progestin may be considered for HAE-FXII patients.</i> • <i>Given the known risk of side effects and inconsistent evidence of benefit, no recommendation can be made for use LTP with attenuated androgens in HAE-nC1INH.</i> • <i>Results of the HCT survey provide additional evidence supporting the use of antifibrinolytics for LTP treatment in patients with HAE-PLG.</i> • <i>Based on the currently available information, lanadelumab may be considered as an option for LTP in HAE-FXII and HAE-UNK, and it may help some patients with HAE-PLG.</i> • <i>The information on LTP with plasma-derived C1INH or berotralstat is limited; however, outcomes in HAE-nC1INH patients when treated were mostly favorable.</i>
World Allergy Organization European Academy of Allergy and Clinical Immunology WAO_EAACI 2021 (Świat_Europa)	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <u>On-demand treatment of HAE attacks:</u> • <i>We recommend that all attacks are considered for on-demand treatment [98% agreement, evidence level D].</i> • <i>We recommend that any attack affecting or potentially affecting the upper airway is treated [100% agreement, evidence level C].</i> • <i>We recommend that attacks are treated as early as possible [100% agreement, evidence level B].</i> • <i>We recommend that attacks are treated with either intravenous C1 inhibitor, ecallantide or icatibant [96% agreement, evidence level A].</i> • <i>We recommend that intubation or surgical airway intervention is considered early in progressive upper airway edema [100% agreement, evidence level D].</i> • <i>We recommend that all patients have sufficient medication for on-demand treatment of at least two attacks and carry on-demand medication at all times [100% agreement, evidence level D].</i> <u>Short-term prophylactic treatment of HAE:</u> • <i>We recommend considering short-term prophylaxis before medical, surgical or dental procedures as well as exposure to other angioedema attack-inducing events [94% agreement, evidence level C].</i> • <i>We recommend the use of intravenous plasma-derived C1 inhibitor as first-line short-term prophylaxis [91% agreement, evidence level C].</i> • <i>We suggest considering prophylaxis prior to exposure to patientspecific angioedema-inducing situations [90% agreement, evidence level D].</i> <u>Long-term prophylactic treatment of HAE:</u> • <i>We recommend that the goals of treatment are to achieve total control of the disease and to normalize patients' lives [100% agreement, evidence level D].</i> • <i>We recommend that patients are evaluated for long-term prophylaxis at every visit, taking disease activity, burden, and control as well as patient preference into consideration [96% agreement, evidence level D].</i> • <i>We recommend the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis [87% agreement, evidence level A].</i> • <i>We recommend the use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis [89% agreement (strong recommendation), evidence level A].</i> • <i>We recommend the use of berotralstat as first-line long-term prophylaxis [81% agreement, evidence level A].</i> • <i>We recommend the use of androgens only as second-line long-term prophylaxis [89% agreement, evidence level C].</i> <u>Therapy of HAE in pregnant and breastfeeding patients with HAE:</u> • <i>We recommend plasma-derived C1 inhibitor as the preferred therapy during pregnancy and lactation [100% agreement, evidence level D].</i> <u>Evidence grades:</u> • <i>A. Randomized, double-blind clinical trial of high quality (eg, sample size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat (ITT) analysis and sufficient sample size).</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	• B. Randomized clinical trial of lesser quality (eg, only single-blind, limited sample size: at least 15 patients per study arm). • C. Comparative trial with severe methodological limitations (eg, not blinded, very small sample size and no randomization) or large retrospective observational study, large open-label-study, registry data. • D. Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference, evidence non A–C.
United States Hereditary Angioedema Association US HAEA 2020 (USA)	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <u>On-demand treatment of HAE attacks:</u> • Patients must have ready access to effective on-demand medication to administer at the onset of an HAE attack. An FDA-approved on-demand HAE medication (ecallantide, icatibant, pdC1INH, or rhC1INH) should be used as first-line treatment for attacks whenever possible [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: High for HAE C1INH; low for HAE-nl-C1INH]. • On-demand treatment of HAE attacks should be self-administered (or administered by a caregiver) whenever feasible except when treating with ecallantide that needs to be administered by a health care provider [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: High for HAE C1INH; low for HAE-nl-C1INH]. • All HAE attacks are eligible for treatment irrespective of the location of the swelling or the severity of the attack [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: High for HAE C1INH; low for HAE-nl-C1INH]. <u>Prophylactic treatment:</u> • Short-term prophylaxis is indicated when patients are at increased risk of having an attack associated with known triggers such as invasive dental or medical procedures or stressful life events [Strength of recommendation: Strong for HAE-C1INH; weak for HAE-nl-C1INH, Quality of evidence: Moderate for HAE C1INH; low for HAE-nl-C1INH]. • The decision on when to use long-term prophylactic treatment cannot be made on rigid criteria but should reflect the needs of the individual patient [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: High for HAE C1INH; low for HAE-nl-C1INH]. • Long-term prophylactic treatment of HAE-C1INH should include first-line medications (IV C1INH, SC C1INH, or lanadelumab) [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: High]. • Progestin-only medication or an antifibrinolytic drug should be considered for initial long-term prophylactic treatment of HAE-nl-C1INH [Strength of recommendation: Weak, Quality of evidence: Low]. <u>Specific issues in the management of HAE in women:</u> • During pregnancy and breast-feeding, C1INH is the recommended HAE medication for use as either on-demand or prophylactic therapy [Strength of recommendation: Strong, Quality of evidence: Moderate]. <u>Quality of evidence – according to GRADE Guidelines.</u>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie dokumentów wytycznych wskazanych w tabeli

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ekterly (sebetralstat) w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 8.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 762 188
#2	Ekterly OR sebetralstat	22
#3	"hereditary angioedema" OR HAE	4 773
#4	#1 AND #2 AND #3	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ekterly (sebetralstat) w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 8.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 944 550
#2	Ekterly OR sebetralstat	18
#3	"hereditary angioedema" OR HAE	621
#4	#1 AND #2 AND #3	16

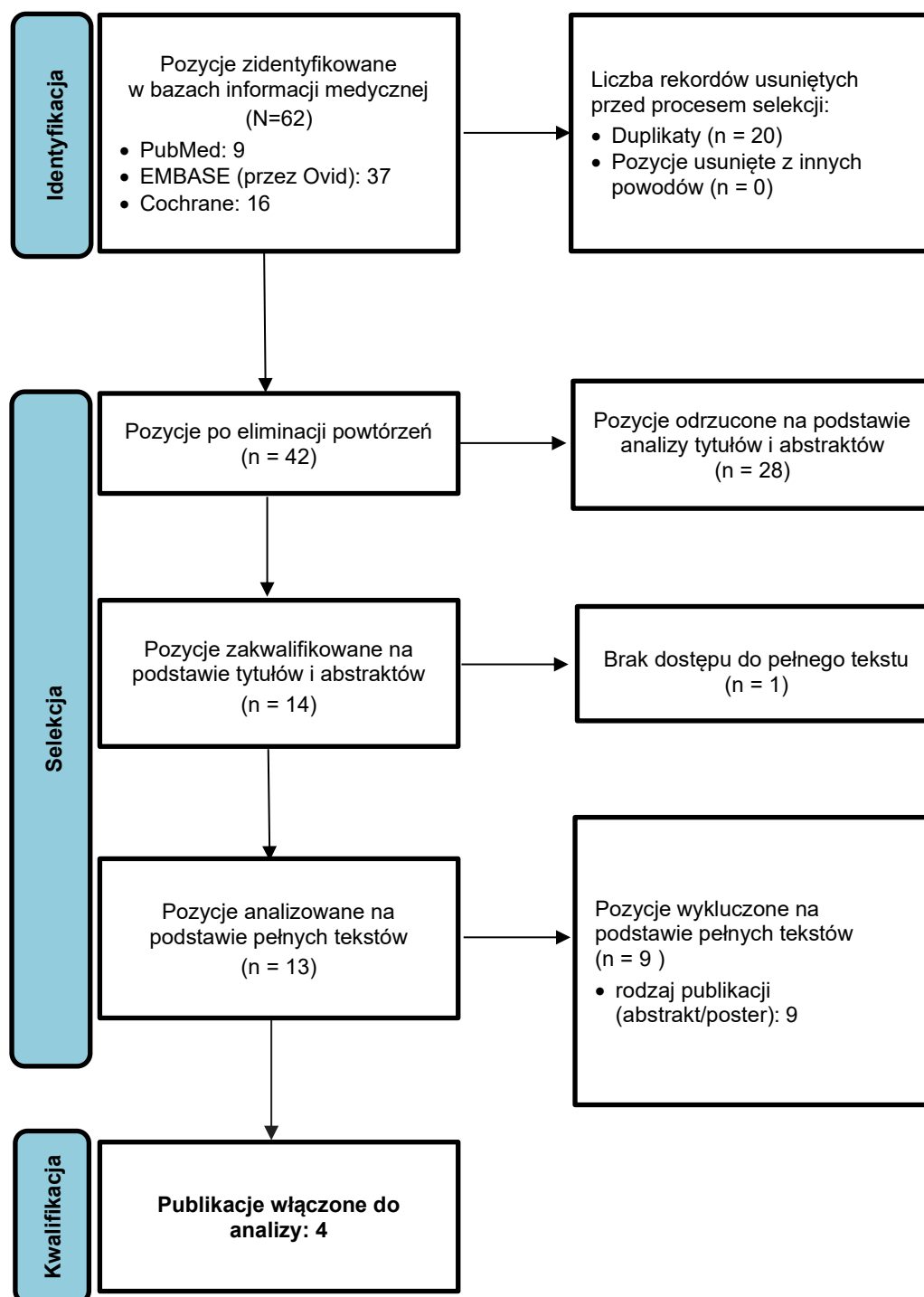
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Ekterly (sebetralstat) w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 8.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 890 101
#2	randomized controlled trial.af.	1 459 329
#3	controlled clinical trial.af.	503 003
#4	placebo.af.	653 336
#5	clinical trials.af.	1 157 365
#6	(Ekterly OR sebetralstat).af.	68
#7	("hereditary angioedema" OR HAE).af.	30 691
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 981 438
#9	6 AND 7 AND 8	37

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 25. Kryteria populacji docelowej na podstawie głównego badania rejestracyjnego i ChPL Ekterly

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Potwierdzone rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), typu 1 lub 2.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Ekterly jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
Wiek co najmniej 12 lat.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Niektóre podtypy nC1-INH-HAE mogą nie odpowiadać na leczenie ze względu na inne szlaki, które nie obejmują aktywacji kalikreiny osoczowej. Zaleca się wykonanie badań genetycznych, jeżeli są one dostępne, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w HAE, oraz przerwanie leczenia w przypadku braku odpowiedzi klinicznej.
W przypadku gdy pacjent jest poddawany długotrwałemu leczeniu profilaktycznemu jedną z terapii dozwolonych w protokole, wymagane jest przyjmowanie stałej dawki leku i stały schemat leczenia przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą przesiewową (z wyjątkiem danazolu, w przypadku którego wymagany czas wynosi 6 miesięcy). Konieczne jest wyrażenie zgody przez pacjenta na pozostawanie przy stałej dawce i schemacie leczenia przez cały okres trwania badania. Przyjęcie ostatniej dawki atenuowanych androgenów innych niż danazol powinno się odbyć co najmniej 28 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL
Co najmniej 2 udokumentowane napady HAE w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową lub randomizacją lub ukończenie badania KVD824-201 w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją i spełnienie wszystkich pozostałych kryteriów włączenia do badania KVD900-301.	Brak odniesienia w ChPL
Zdolność do połknięcia tabletki w całości.	3. Jak stosować lek Ekterly Tabletkę należy połykać w całości, w razie potrzeby popijając wodą. Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
Stosowanie antykoncepcji.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Ekterly i przez 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Współistniejące rozpoznanie innych postaci przewlekłego obrzęku naczynioruchowego, takich jak nabyty niedobór inhibitora C1, HAE z prawidłowym poziomem C1-INH (wcześniej znany jako HAE typu III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk naczynioruchowy związany z pokrzywką. Pacjenci wymagający długotrwałego stosowania silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Historia nadużywania substancji psychoaktywnych lub uzależnienia, które mogłyby utrudnić zakończenie badania, według oceny badacza. Wcześniejszy udział w badaniu KVD900-201. Udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym (z wyjątkiem KVD824-201), w tym w badaniu klinicznym eksperymentalnej szczepionki przeciw COVID-19, w ciągu 4 tygodni od ostatniej dawki badanego leku przed kwalifikacją do badania.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Niektóre podtypy nC1-INH-HAE mogą nie odpowiadać na leczenie ze względu na inne szlaki, które nie obejmują aktywacji kalikreiny osoczowej. Zaleca się wykonanie badań genetycznych, jeżeli są one dostępne, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w HAE, oraz przerwanie leczenia w przypadku braku odpowiedzi klinicznej.
Klinicznie istotna historia słabej odpowiedzi na bloker receptora bradykininy 2 (BR2), C1-INH lub inhibitor kalikreiny osocza w leczeniu HAE.	Brak odniesienia w ChPL
Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) po wizycie przesiewowej lub w ciągu 7 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL
Stosowanie jakichkolwiek leków zawierających estrogeny o działaniu ogólnoustrojowym (takich jak doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 7 dni przed wizytą przesiewową.	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Zaburzenia czynności narządów, w tym m.in.: • aminotransferaza alaninowa (ALT) >2x górna granica normy (GGN), • aminotransferaza asparaginianowa (AST) >2x GGN, • bilirubina bezpośrednia >1,25x GGN, • międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,2, • klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby określone jako Child-Pugh B lub C.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg Childa-Pugha). Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) nie jest zalecane. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy przyjmują silnie działające inhibitory CYP3A4, w leczeniu napadu HAE zaleca się pojedynczą dawkę 300 mg.
Klinicznie istotne choroby współistniejące lub zaburzenia ogólnoustrojowe, które w opinii badacza mogłyby stanowić zagrożenie dla pacjenta uczestniczącego w badaniu.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) nie jest zalecane. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie odstępu QT</u> W badaniu klinicznym dotyczącym oceny parametrów kardiologicznych u zdrowych osób stwierdzono potencjał sebetralstatu do wydłużania odstępu QT, ale wyłącznie przy dużych stężeniach, jakich nie oczekuje się w przypadku zalecanej dawki. Brak jest danych dotyczących stosowania sebetralstatu u pacjentów z niezależnymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wcześniej istniejące wydłużenie odstępu QT (nabyte lub wrodzone), zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zaburzenie czynności wątroby, jednoczesne stosowanie leków wchodzących w interakcje z metabolizmem sebetralstatu lub jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Konieczne jest zachowanie ostrożności ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT u tych pacjentów, zwłaszcza u pacjentów z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka.
Znana nadwrażliwość na KVD900, placebo lub którąkolwiek substancję pomocniczą.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Wcześniej stosowana terapia genowa lub udział w badaniu klinicznym dot. leczenia HAE.	Brak odniesienia w ChPL
Ciąża lub karmienie piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> Brak danych dotyczących stosowania produktu Ekterly u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Ekterly należy stosować w okresie ciąży wyłącznie jeśli potencjalne korzyści przewyższają możliwe zagrożenie dla płodu (np. w przypadku leczenia napadów obrzęku krtani mogących zagrażać życiu). <u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy sebetralstat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie sebetralstatu i/lub metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Ekterly lub czy przerwać karmienie piersią na 24 godziny po przyjęciu produktu Ekterly, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Ekterly [dostęp: 16.01.2026], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 19.01.2026] i ChPL Ekterly, [dostęp: 19.01.2026].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu KONFIDENT wg Cochrane RoB 2 (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Ocena jakości badania KONFIDENT-S wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Ekterly (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	2 009 655
#2	Ekterly OR sebetralstat	22
#3	#1 AND #2	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

