

Warszawa, 25 lipiec 2025r.

Do:
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych
Ul.Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: OT.423.1.39.2025.8.KO

Szanowni Państwo,

Poniżej uprzejmie przedstawiamy odpowiedzi na uwagi do analiz dla produktu leczniczego: **Orladeyo (berotralstatum)** w ramach programu lekowego **B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”**,

I. Uwagi do całości analiz:

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dotyczących leku Orladeyo pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1” załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia.

Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który będzie obowiązywał od 1 lipca 2025 r.

Odpowiedź I.

Analizy wnioskodawcy były aktualne na moment złożenia wniosku (styczeń 2025 r.). Jednakże w odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji dokonano aktualizacji analiz o Obwieszczenia MZ obowiązujące od 1 lipca 2025 r. Ponadto w analizach uwzględniono zmiany wynikające z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Przegląd systematyczny badań był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą ostatniego wyszukiwania (wrzesień 2024 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku np. w ramach analizy klinicznej: Farkas 2025, Walsh 2025, Tachdjian 2025, Davis-lorton, Christiansen 2025 oraz analizy ekonomicznej: Princic 2025.

Odpowiedź II.

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji dokonano aktualizacji przeprowadzonych przeglądów. W jej wyniku nie zidentyfikowano innych publikacji niż te wskazane w treści uwagi.

Przeprowadzono szczegółową analizę publikacji pełnotekstowych:

- 1) Farkas 2025 – publikacja zawierająca ostateczne, długookresowe wyniki badania APeX-S; zostanie uwzględniona w analizie klinicznej;
- 2) Walsh 2025 – opracowanie wtórne niespełniające kryteriów włączenia do analizy (szczegółowy opis przedstawiono łącznie z odpowiedzią 4. na uwagę dotyczącą opracowania Watt 2023); ograniczenia metodyczne i jakościowe zbliżone do tych zidentyfikowanych w publikacji Watt 2023. W konsekwencji zarówno opracowanie Walsh 2025, jak i Watt 2023 pomimo zidentyfikowania w przeglądzie systematycznym, nie zostały włączone do analizy.
- 3) Tachdjian 2025 – abstrakt konferencyjny, zostanie uwzględniony jako uzupełniające źródło danych w analizie klinicznej;
- 4) Davis-Lorton 2025 – abstrakt konferencyjny dotyczący populacji bez niedoboru inhibitora C1 a więc populacji innej niż wnioskowana. Publikacja wykluczona z analizy;
- 5) Christiansen 2025 – publikacja dotycząca oceny częstości wizyt oraz hospitalizacji, a więc punktów końcowych nie zdefiniowanych w PICOS. Publikacja formalnie wykluczona z analizy. W ramach uzupełnienia danych w załączniku do Analizy klinicznej oraz w dyskusji odniesiono się do przedstawionych w publikacji wyników;
- 6) Princic 2025 – publikacja zostanie uwzględniona w ramach analizy ekonomicznej.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

Uwaga 1.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[REDACTED]. W związku z powyższym, należy przedstawić szczegółową ocenę zgodności wnioskowanej populacji oraz populacji zakwalifikowanej do badania APEX-2 oraz dostosować przedstawione analizy względem populacji określonej zapisami programu.

Odpowiedź 1.

Oceniany program lekowy zakłada kwalifikację pacjentów z HAE, u których [REDACTED]

Do badania APEX-2 włączano pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej 2 napadów HAE w ciągu ostatnich 56 dni. [REDACTED]

[REDACTED] Warto podkreślić, że 75% pacjentów w badaniu APEX-2 doświadczyło co najmniej 2 napadów na miesiąc, [REDACTED]

W protokole badania APEX-2 szczegółowo zdefiniowano napady HAE:

- Napady musiały być unikalne, tj. nie mogły rozpocząć się w ciągu 48 godzin od zakończenia poprzedniego napadu.

- Napady musiały być leczone, wymagać interwencji medycznej lub być udokumentowane jako powodujące ograniczenie funkcjonowania (na podstawie wpisów w dzienniczku pacjenta). Ograniczenie funkcjonowania definiowano jako niemożność wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń.
- Napady musiały obejmować objawy obrzęku, w tym widoczny obrzęk zewnętrzny lub objawy w obrębie jamy ustno-gardłowej/jamy brzusznej wskazujące na obrzęk wewnętrzny, co odpowiada klinicznemu obrazowi ciężkich napadów HAE.
- Napady musiały być potwierdzone przez badacza jako napady HAE.

Kryteria włączenia do badania wymagały, aby pacjenci mieli dostęp do co najmniej jednego zatwierdzonego leku doraźnego (np. ikatybant, C1-INH pochodzenia osoczowego, ekallantyd lub rekombinowany C1-INH). Chociaż protokół APEX-2 nie zawiera wprost zapisu o konieczności udokumentowanego stosowania leczenia ratunkowego, wymóg leczenia napadów lub ich wpływu na funkcjonowanie oraz dostępność leków doraźnych implikują wysokie prawdopodobieństwo stosowania takiego leczenia. Analiza danych z dzienniczków pacjentów w badaniu APEX-2 potwierdza, że większość napadów była leczona z użyciem terapii ratunkowej [REDACTED].

Lanadelumab otrzymał refundację pomimo początkowych rozbieżności między danymi klinicznymi a kryteriami programu lekowego. Pierwotnie program wymagał ≥ 12 napadów HAE w ciągu 6 miesięcy z udokumentowanym leczeniem ratunkowym, ograniczonych do lokalizacji w jamie brzusznej, krtani lub gardle. Kryteria te zostały złagodzone do ≥ 6 napadów w 6 miesięcy bez ograniczenia lokalizacji, co umożliwiło włączenie szerszej populacji pacjentów. Analiza weryfikacyjna dla lanadelumabu (AWA Takhzyro 2024) wskazała, że dane kliniczne dotyczyły szerszej populacji (≥ 1 napad/miesiąc), obejmującej populację docelową programu lekowego. [REDACTED]

Ograniczenia analizy dla berotralstatu, [REDACTED], są analogiczne do tych dla lanadelumabu, co nie powinno stanowić przeszkody w ocenie refundacyjnej. W tym kontekście zasadne wydaje się uznanie danych z badania APEX-2 dotyczących berotralstatu za akceptowalne, zgodnie z podejściem przyjętym w przypadku lanadelumabu, mimo różnic w kryteriach definiowania ataków.

Przebieg procesu refundacyjnego dla lanadelumabu potwierdza, że różnice formalne nie powinny stanowić przeszkody w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa berotralstatu w kontekście refundacyjnym.

Uwaga 2.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny Watt 2023 nie został włączony do analizy klinicznej ze względu na zidentyfikowanie licznych błędów metodologicznych i niską wiarygodność przeglądu, co zostało omówione w AKL wnioskodawcy.

Niemniej, biorąc pod uwagę, iż przegląd Watt 2023 spełnia kryteria włączenia do przeprowadzonej analizy jego opis oraz wyniki powinny zostać przedstawione w AKL. Ponadto, w dyskusji na temat zidentyfikowanych ograniczeń należy uwzględnić zarówno uwagi zgłoszone do przeglądu (Schlueter 2023), jak i odpowiedź autora przeglądu (Watt 2024).

Odpowiedź 2.

Wnioskodawca stoi na stanowisku, że przegląd Watt 2023 został zidentyfikowany w ramach przeglądu systematycznego (SLR) i powinien być formalnie uznany za systematyczny (spełnia kryteria populacji i interwencji). Należy jednak mocno podkreślić, że cechuje się nadmiernymi ograniczeniami, aby mógł zostać bezkrytycznie włączony do analizy klinicznej i tym bardziej, aby na podstawie materiału o tak niskiej jakości formułowane były jakiegokolwiek wnioski na temat porównania berotralstatu z lanadelumabem. Szeroki opis tych ograniczeń zamieszczono w analizie klinicznej. W analizie klinicznej wskazano również, że nie został on włączony do analizy.

Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku przeglądu Walsh 2025, który został opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Już sami autorzy tej publikacji w ramach dyskusji wskazują na kilka istotnych ograniczeń:

- pomimo podjęcia próby zminimalizowania heterogeniczności pomiędzy badaniami poprzez wykluczenie części badań, uznano, że różnice między badaniami włączonymi nadal mogą występować;
- definicje punktów końcowych — zwłaszcza w odniesieniu do napadów HAE — nie zawsze były spójne ani jasno raportowane w poszczególnych badaniach;
- większość porównań pomiędzy lekami ujętymi w analizie opiera się na pojedynczych badaniach kontrolowanych placebo, bez badań typu *head-to-head*, co istotnie ogranicza siłę wnioskowania.
- wskazano ponadto na fakt, iż analizę oparto wyłącznie na danych pochodzących z badań RCT, a więc nie uwzględnia ona danych RWE które mają istotne znaczenie w procesie podejmowania decyzji w codziennej praktyce klinicznej.

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji publikacja Walsh 2025 zostanie opisana w analizie klinicznej w sposób analogiczny do tego, jaki zaprezentowano w stosunku do publikacji Watt 2023, tj. zostanie wskazana jako SLR, jednak nie zostanie ona formalnie włączona w części analizy dotyczącej przeglądów systematycznych, natomiast szczegółowo zostaną omówione ograniczenia tego opracowania. Publikacja Schlueter 2023 została już uwzględniona w Analizie klinicznej, przy czym pod nazwą Schlueter 2024, natomiast odpowiednie opisy zostaną uzupełnione o dane z publikacji Watt 2024.

Uwaga 3.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź 3.

[Redacted text block]

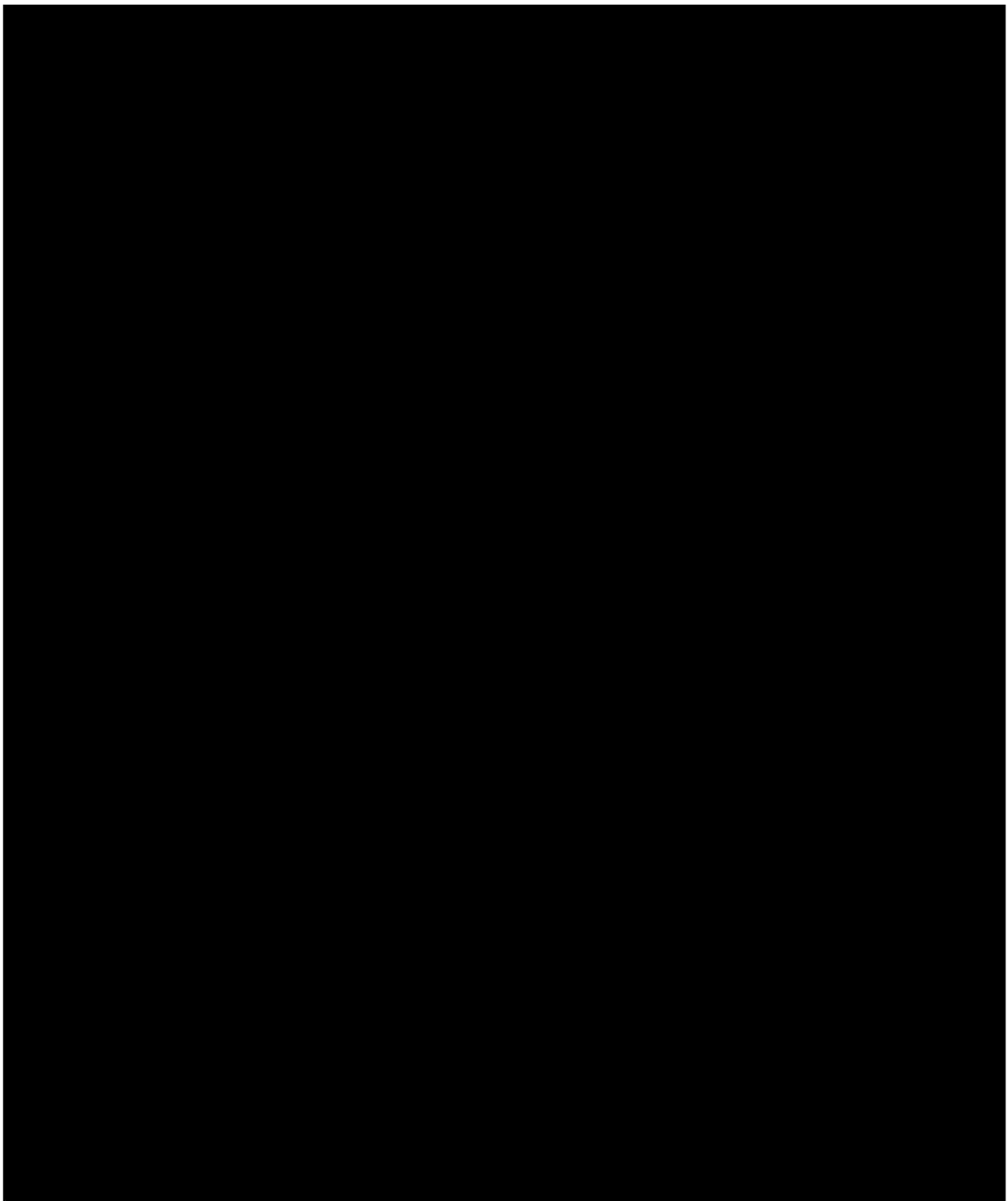
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Medycznych i Taryfikacji oraz Konsultanta Krajowego ds. Alergologii. W zaktualizowanej wersji analiz uwzględniono zwiększone koszty w ramieniu BER.

Uwaga 5.

Brak wykazania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, w przypadku którego dopuszczalne jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast wartości ICUR/ICER (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Istnienie istotnych statystycznie różnic między interwencjami sugerują wyniki przeglądów systematycznych Walsh 2025, Watt 2023.

W przypadku braku wiarygodnych źródeł wskazujących na brak różnic między lekami należy przedstawić wyniki CUA/ analizy kosztów konsekwencji w zależności od uzyskanych wyników AKL.

Odpowiedź 5.

wykonanie analizy CUA/ analizy kosztów konsekwencji jest niezasadne. Zgodnie z wnioskiem przedstawionym w analizie klinicznej w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA).

Uwaga 6.

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w analizie przyjęto,

Powyższe założenia nie zostały uzasadnione.

Ponadto, wyjaśnienia wymaga założenie dot. odsetka stosowania leków ratunkowych przez chorych oraz liczby dawek stosowanych w leczeniu napadów,

. Przy tym, nie podano również źródła wykorzystanych danych.

Co więcej, w modelu „porównanie kosztów opiera się na danych dotyczących leczenia

Powyższe wymaga szerszego omówienia w kontekście – kryterium PL wskazującego na kwalifikację pacjentów z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego tj. min. 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Odpowiedź 6.

Dane opracowano zgodnie z założeniami programu lekowego: [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak, z perspektywy zastosowanej techniki analitycznej ukierunkowanej na minimalizację kosztów, zmiana przedmiotowej wartości nie prowadzi do relatywnej zmiany kosztów, która doprowadziłaby do zmiany wnioskowania z analizy.

[REDACTED] przedstawione dane odnoszą się zarówno do leczenia LAN, jak i BER, a więc postępowanie związane z leczeniem napadów w trakcie profilaktyki z wykorzystaniem BER będzie tożsame z postępowaniem w trakcie profilaktyki LAN.

Ze względu na [REDACTED] w populacji określonej kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjentów z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego tj. min. 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy – w analizie ekonomicznej zastosowano [REDACTED] spełniałaby kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Wykorzystane w analizie podstawowej dane populacyjne [REDACTED]

[REDACTED] odnoszą się do chorych, którzy są [REDACTED]

[REDACTED] Jest to podejście konserwatywne, które wzmacnia wiarygodność generalizacji wyników. Ponadto jeśli mechanizm działania leku jest spójny niezależnie od nasilenia choroby wyniki [REDACTED]

Natomiast wybór techniki minimalizacji kosztów sprawia, że ograniczenie zgodności populacyjnej nie ma istotnego wpływu na końcowy wynik analizy.

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

Uwaga 7.

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących

kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach oszacowania populacji przyjęto, że przejmowanie udziałów przez BER dotyczy chorych [REDACTED]. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego programu dopuszczające zmianę leku na inny dostępny w programie, w analizie należy uwzględnić możliwość przejścia chorych obecnie leczonych LAN na terapię BER.

Ponadto, w BIA przyjęto, że chorzy będą rozpoczynać terapię [REDACTED]. Ze względu na obarczenie niepewnością tego założenia proszę o przeprowadzenie analizy wrażliwości, która uwzględni alternatywne założenia.

Odpowiedź 7.

W związku z zaproponowanymi zapisami programu lekowego BIA została rozszerzona o możliwość przejścia chorych obecnie leczonych LAN na terapię BER. Dodatkowo, analizę wrażliwości rozbudowano o alternatywne warianty dotyczące krzywej wejścia BER w ramach programu lekowego.

Uwaga 8.

Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zasadnym jest przedstawienie takiego wariantu.

Odpowiedź 8.

Nie zidentyfikowano badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania HAE w Polsce, natomiast zastosowanie globalnych szacunków do populacji Polski (około 37,4 milionów w 2025 r.) sugeruje około 558 potencjalnych przypadków HAE typu I/II (z AKL ok. 1 na 67 tysięcy osób).

[REDACTED]

Zatem w analizach odstąpiono od przedstawienia dodatkowego wariantu szacunków populacyjnych wynikających z danych epidemiologicznych, co dodatkowo uzasadnione jest brakiem zidentyfikowanych badań epidemiologicznych HAE w Polsce [REDACTED].

VI. W ramach wskazania źródeł danych:

Uwaga 9.

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane pochodzące od [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono pełnych treści wykorzystanych opinii oraz nie podano terminu ich przygotowania.

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako: [REDAKTOWANE].

Odpowiedź 9.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego z [REDAKTOWANE] ekspertami klinicznymi w okresie 30.08-12.09.2024 oraz wskazane przez Analityków Agencji źródła zostaną dostarczone wraz ze zaktualizowanymi wersjami analiz.

Badania ankietowe przeprowadzono z udziałem następujących ekspertów klinicznych (eksperci wymienieni w kolejności alfabetycznej, bez przypisania nazwiska do załączonych ankiet):

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Uwaga 10.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź 10.

Analizy zostały zaktualizowane o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia, aktualne ceny komparatorów oraz najnowsze sprawozdania NFZ.

Z poważaniem,

Michał Opuchlik

Pełnomocnik