



Rekomendacja nr 118/2025

z dnia 21 sierpnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orladeyo (berotralstat)
w programie lekowym B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych
z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orladeyo (berotralstat) w programie lekowym B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia berotralstatu (BER) do programu lekowego B.122. w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Aktualnie pacjenci mają dostęp do leczenia lanadelumabem (LAN). Tym samym potrzeba zdrowotna w tym wskazaniu jest zaspokojona.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują berotralstat jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu w profilaktycznej terapii pacjentów z HAE, obok lanadelumabu oraz osoczopochodnych inhibitorów C1-esterazy (pd-C1-INH)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa berotralstatu (BER) w profilaktyce HAE oparto na wynikach badań APeX-2 oraz jego przedłużeniu, a także badaniu APeX-S. W porównaniu z BSC wykazano istotną redukcję liczby napadów oraz poprawę jakości życia, utrzymującą się do 96 tygodni. Ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących BER z lanadelumabem (LAN), przeprowadzono analizę pośrednią [REDACTED]

Wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej jest ograniczone głównie przez brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z przyjętym komparatorem.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie BER w miejsce LAN wiąże się z wyższymi kosztami.

W przypadku pozytywnej decyzji o objęciu ocenianej technologii finansowaniem ze środków publicznych, przewiduje się, z uwzględnieniem RSS, [REDACTED] wydatków od ok. [REDACTED] w pierwszym roku do ok. [REDACTED] w drugim roku refundacji. Podstawową niepewnością oszacowań jest trudność w precyzyjnym określeniu wielkości populacji.

Mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji zauważa, że dostępne dowody naukowe wykazały istotne statystycznie korzyści stosowania berotralstatu w porównaniu z BSC, a oceniany lek jest również uwzględniony jako opcja terapeutyczna w wytycznych. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest badań bezpośrednio porównujących berotralstat z lanadelumabem — lekiem obecnie refundowanym w ocenianym programie lekowym i stanowiącym komparator dla analizowanej technologii. Dodatkowo, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wyższy koszt stosowania technologii BER względem komparatora. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wskazuje na [REDACTED]

Powyższe kwestie przekładają się na brak zasadności finansowania wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orladeyo (berotralstat), kaps. twarde, 150 mg, 28 szt., GTIN: 05391540110096, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE], wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.122., w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej o podłożu genetycznym, powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Związany jest głównie z niedoborem C1-inhibitora (C1INH). Leczenie obejmuje 2 odrębne strategie: działania zapobiegające atakom oraz leczenie ostrych epizodów.

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od zajęcia dróg oddechowych. Obrzęki w obrębie dróg oddechowych są szczególnie niebezpieczne i wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu sięgającym w przypadku braku leczenia 30%. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów z HAE doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani. U pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem D84.1 Niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH) wynosiła 1 147 pacjentów, a objęta leczeniem w PL B.122 wynosiła 67.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca wskazał lanadelumab jako komparator dla ocenianej technologii. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Berotrastat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej i uwalnia bradykininę będącą silnym wazodylatatorem, który zwiększa przepuszczalność naczyń. Produkt Orladeyo jest wskazany do stosowania w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Wnioskowanie wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie pierwotne APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021) oraz jego przedłużenie (Kiani-Alikhan 2024)¹, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo berotrastatu (BER) względem BSC² w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE.

Uwzględniono także otwarte, jednoramienne, nierandomizowane, długoterminowe badanie fazy II – APeX-S (Farkas 2021 oraz Farkas 2025).

Ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących wnioskowaną interwencję z LAN, przeprowadzono przegląd systematyczny dla lanadelumabu w celu identyfikacji badań RCT

¹ Badanie APeX-2 obejmowało trzy fazy: w pierwszej (0–24 tyg.) oceniano skuteczność BER w dawkach 110 mg i 150 mg względem PLC w randomizowanym, podwójnie zaślepionym okresie [Zuraw 2021]; w drugiej (24–48 tyg.) uczestnicy z grupy PLC zostali ponownie losowo przydzieleni do leczenia BER, a pozostali kontynuowali dotychczasową terapię [Wedner 2021]; w trzeciej fazie (48–96 tyg.) wszyscy pacjenci otrzymywali BER w dawce 150 mg w otwartym schemacie [Kiani-Alikhan 2024].

² Zarówno grupa kontrolna, jak i badana otrzymywały najlepsze dostępne leczenie wspomagające (odpowiednio PLC+BSC oraz BER+BSC). W celu zapewnienia przejrzystości analiz, pacjentów z ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast pacjentów z ramienia interwencyjnego jako grupę BER.

umożliwiających porównanie pośrednie z BER. Zidentyfikowano badania HELP i HELP OLE, jednak ze względu na ich heterogeniczność oraz opinie międzynarodowych agencji HTA, odstąpiono od porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnej referencji (APeX-2 i HELP), uznając je za obciążone istotnymi błędami metodologicznymi.

Skuteczność

Porównanie pośrednie BER vs LAN

Porównanie BER vs BSC

APeX-2 – 1. część badania (0-24 tyg.)

Analiza wyników badania APeX-2 wykazała istotne statystycznie różnice (IS) na korzyść BER 150 mg w porównaniu z BSC w zakresie:

- redukcji średniego wskaźnika napadów HAE w populacji ITT: $rR^3=0,56$ (95%CI: 0,41; 0,77); BER=1,31 vs BSC=2,35 – wynik istotny klinicznie;
- zmiany wyniku kwestionariusza TSQM⁴ w domenie:
 - ogólne zadowolenie – LSMD=18,9 (95%CI: 4,7; 33,1);
 - skuteczności leczenia – LSMD=18,7 (95%CI: 4,0; 33,4).

Wyniki w zakresie jakości życia ocenianego za pomocą kwestionariusza AE-QoL⁵ nie wykazały IS różnic. Po 24 tygodniach średnia zmiana całkowitego wyniku wyniosła -14,59 w grupie BER i -9,69 w grupie BSC (różnica istotna klinicznie).

APeX-2 – 2. (24–48 tyg.) i 3. (48–96 tyg.) część badania

Do 48. tygodnia średnia liczba napadów HAE w grupie BER 150 mg spadła z 3,06 do 1,06, a u pacjentów, którzy od 24. tygodnia przeszli z BSC na BER, wskaźnik zmniejszył się z 2,83 do 0,57. Do 96. tygodnia częstość napadów utrzymywała się na stabilnym poziomie w obu grupach, a średnia zmiana względem wartości początkowych wyniosła: BER 150 mg → BER 150 mg: -2,46; BSC → BER 150 mg: -2,25.

Wykazano dalszą poprawę jakości życia pacjentów leczonych BER 150 mg. W 48. tygodniu 67% pacjentów osiągnęło istotną klinicznie poprawę w AE-QoL, a w 96. tygodniu utrzymywała się ona względem wartości początkowych oraz BSC. Poprawę wyników TSQM odnotowano we wszystkich domenach w obu grupach. Dodatkowo, w grupie BER 150 mg → BER 150 mg, średnia redukcja częstości napadów po 96 tygodniach leczenia wyniosła 90,8%

APeX-5 – wyniki długoterminowe w badaniu II fazy

W grupie pacjentów leczonych BER 150 mg przez 96 tygodni zaobserwowano stopniową redukcję średniego wskaźnika napadów HAE: 1,08 napadów/miesiąc w pierwszym półroczu, 0,69 w drugim oraz 0,59 w kolejnym roku leczenia. W analizie podgrupy młodzieży (12–17 lat) na podstawie danych z publikacji Farkas 2021, średni (SD) wskaźnik napadów do 48. tygodnia wyniósł 0,77 (0,96) napadów/miesiąc.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie BER vs LAN -

³ rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości.

⁴ TSQM – kwestionariusz satysfakcji z leczenia farmakologicznego (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*)

⁵ AE-QoL – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z obrzękiem naczynioruchowym (*Angioedema Quality of Life questionnaire*)

Porównanie BER vs BSC

W 24. tygodniu badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy grupami BER i BSC. Częstość występowania TEAE⁷ wyniosła odpowiednio 85% w grupie BER oraz 77% w grupie BSC, przy czym ciężkie TEAE oraz TESAE⁸ były rzadkie. Najczęściej zgłaszane TEAE dotyczyły zakażeń, zaburzeń neurologicznych, żołądkowo-jelitowych oraz mięśniowo-szkieletowych. W kolejnych etapach badania (do 240 tygodni) profil bezpieczeństwa pozostał porównywalny.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem jest także brak badań bezpośrednio porównujących BER z przyjętym komparatorem (LAN). Porównanie BER i LAN zostało oparte na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej przez wnioskodawcę [redacted]. Wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczenia metodologiczne, [redacted]

Ponadto ocenę skuteczności BER oparto na jednym badaniu RCT (APeX-2), obejmującym 24 tygodnie obserwacji, z udziałem jedynie 47 pacjentów otrzymujących BER 150 mg. Dane długoterminowe pochodzą z badań niekontrolowanych (części II i III APeX-2 oraz APeX-S), z ograniczoną liczebnością grup i utratą uczestników, co może wpływać na wiarygodność wyników. Dodatkowo, w części III napady HAE były zgłaszane samodzielnie przez pacjentów, a analiza skuteczności miała charakter opisowy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania stosowania leku Orladeyo (berotralstat, BER) ze stosowaniem lanadelumabu (LAN). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, bez względu na przyjętą perspektywę, stosowanie BER jest droższe od LAN o:

- 2,8 mln zł w wariancie bez RSS;

Cena zbytu netto zrównująca koszty względem LAN wynosi [redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej. Dodatkowo, ograniczenia analizy obejmują kwestie związane z wykorzystaniem danych pochodzących [redacted].

⁷ TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

⁸ TESAE (ang. *serious treatment-emergent adverse*) - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ponadto ze względu na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących terapię BER z LAN oraz [REDAKTOWANE] przyjęto jednakowe dane kliniczne dla obu terapii, [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ceny zbytu netto leku wynikająca z art. 13 wynosi [REDAKTOWANE].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów w I. roku oraz [REDAKTOWANE] w II. roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Orladeyo spowoduje:

- w wariantcie bez RSS wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego o:
 - 787,7 tys. zł (min. 464 tys. zł; maks. 1,2 mln zł) w I roku;
 - 4,9 mln zł (min. 3 mln zł; maks. 7,2 mln zł) w II roku;
- w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE] wydatków całkowitych płatnika publicznego o:
[REDAKTOWANE]

W przypadku scenariusza minimalnego, w wariantcie z RSS, w drugim roku refundacji wyniki wskazują [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Wszystkie ograniczenia modelu ekonomicznego przekładają się również na analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Ponadto, analiza obarczona jest istotną niepewnością w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej — obejmującą zarówno liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia, przewidywane tempo wzrostu tej liczby w czasie, jak i rozkład stosowania leków LAN i BER w ramach programu lekowego. Ze względu na brak badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania HAE w Polsce oraz danych NFZ odpowiadających ocenianej populacji, jej liczebność została oszacowana na podstawie [REDAKTOWANE] przeprowadzonego przez wnioskodawcę, danych refundacyjnych z USA oraz AWA Takhzyro.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki AE oraz ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD/PTA 2020, WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA 2020, ASCIA 2022, US HAEA 2020).

Większość wytycznych (WAO EAACI 2022, PTD PTA 2020, US HAEA 2021, Betschel 2019) wskazuje lanadelumab oraz inhibitory C1-esterazy (C1-INH) jako leczenie pierwszego wyboru w długoterminowej profilaktyce obrzęku naczynioruchowego typu C1-INH (HAE). Wytyczne ASCIA 2022 zalecają stosowanie C1-INH jako terapię drugiej linii. W terapii drugiego rzutu zaleca się stosowanie androgenów, a w dalszej kolejności rozważa się leczenie antyfibrynolityczne.

W najnowszych wytycznych WAO EAACI 2022 berotralstat został uwzględniony obok lanadelumabu jako lek pierwszej linii w profilaktyce długoterminowej HAE. Z kolei w wytycznych US HAEA 2021 berotralstat został wskazany jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne (SMC 2022, NICE 2021, ZIN 2025) oraz dwie pozytywne warunkowe (CDA 2023, HAS 2021) rekomendacje refundacyjne. Dodatkowo zidentyfikowano ocenę G-BA 2021.

SMC 2022 uzasadniła pozytywną rekomendację dla berotralstatu jego skutecznością w redukcji napadów HAE względem placebo oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. NICE 2021 zalecił refundację przy ≥ 2 napadach miesięcznie, pod warunkiem uzyskania $\geq 50\%$ redukcji po trzech miesiącach leczenia. ZIN 2025 uznała berotralstat za równoważny terapeutycznie względem leczenia dożylnego z inhibitorem C1, wskazując na niepewność co do liczby kwalifikujących się pacjentów i ich rozkładu między dostępne terapie.

CDA-AMC 2023 wydała pozytywną warunkową rekomendację, uzależniając refundację od zgodności z kryteriami dla lanadelumabu, obniżenia ceny oraz stosowania berotralstatu jako monoterapii. HAS 2021 dopuściła jego stosowanie wyłącznie jako leczenie drugiej linii, wskazując na brak badań porównawczych z Cinryze i Takhzyro oraz ograniczenia metodologiczne analiz pośrednich.

Z uwagi na brak badań klinicznych porównujących BER z C1-INH, niemieckie G-BA w 2021 roku uznał, że nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania BER u pacjentów z HAE w wieku ≥ 12 lat.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Orladeyo jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.412.2025.12.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Orladeyo (berotralstat), kaps. twarde, 150 mg, 28 szt., GTIN: 05391540110096 w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2025 z dnia 18 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2025 z dnia 18 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny 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)”;
2. Raport nr OT.423.1.39.2025. 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. Data ukończenia: 7 sierpnia 2025 r.