Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Andembry (garadacymab)** w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.7.2026

Data ukończenia: 22 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz.253 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. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** CSL Behring GmbH*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*
***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**: osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o. 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz.253 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. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz.253 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. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń 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. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń 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. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACEi	inhibitor konwertazy angiotensyny
AE	analiza ekonomiczna
AECT	test kontroli obrzęku naczynioruchowego (angioedema control test)
AE-QoL	Kwestionariusz jakości życia dla pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (adverse event of special interest)
AKL	analiza kliniczna
ASMR	dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BER	berotralstat
C1-INH	inhibitor składowej C1 układu dopełniacza
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz służący do oceny ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta
GARA	garadacymab
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema*)*
HAE-AS	skala aktywności HAE
HAE-C1INH	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora C1
HAS	Haute Autorité de Santé
HAWK	Hereditary Angioedema Working Group
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od stanu zdrowia (health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
I/CHAEN	International/Canadian Hereditary Angioedema Network
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (interquartile range)
IRR	iloraz częstości napadów (incidence rate ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAN	lanadelumab
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026, poz. 612 z późn. zm.)
LTP	profilaktyka długoterminowa (ang. *long-term prophylaxis)*
LY	lata życia (life years)

MAIC	porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie (matching-adjusted indirect comparison)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pdC1-INH	osoczopochodny inhibitor C1 (plasma-derived C1-inhibitor)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Q2W	co dwa tygodnie
Q4W	co cztery tygodnie
QM	raz w miesiącu
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SC	podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGART	globalna ocena odpowiedzi na leczenie dokonana przez pacjenta (subject global assessment of response to therapy)
SMR	rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (service médical rendu)
STP	profilaktyka krótkoterminowa (short-term prophylaxis)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment-emergent adverse event);
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji, UoR	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253 z późn. zm)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	kwestionariusz służący do oceny wpływu choroby na pracę i codzienne funkcjonowanie (work productivity and activity impairment questionnaire);
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje o wniosku ... 7
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 8
3. Problem decyzyjny ... 14
3.1. Technologia wnioskowana ... 14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę ... 19
4. Ocena analizy klinicznej ... 20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy ... 20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy ... 21
4.1.1.2. Ocena badań ... 25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 27
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 33
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 36
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy ... 36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 37
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 39
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 40
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 41
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 42
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy ... 42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 44
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 44
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 45
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy ... 46
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 48

6.3.2. Obliczenia własne Agencji 48
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 50
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 54
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 56
10. Źródła 57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	21.05.2026 r. PLR.4500.360.2026.12.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

  Andembry (garadacymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 mg, 1 wstrzyk., GTIN 04047725131219

- Wnioskowane wskazanie:

  Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

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

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w ramach proponowanego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)".

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Andembry (garadacymab) jest węższe niż wskazanie rejestracyjne: lek Andembry jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Andembry (garadacymab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	200 mg, 1 wstrzyk.					bezpłatnie	0
Z RSS							0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Problem zdrowotny[3]

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) to rzadka, autosomalnie dominująca choroba powodująca nawracające obrzęki tkanki podskórnej i podśluzówkowej. Najczęściej wynika z niedoboru (HAE typu 1) lub zaburzonej funkcji (HAE typu 2) inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Jedynie około 5% nosicieli mutacji pozostaje bezobjawowych przez całe życie[4]. Objawy pojawiają się zwykle w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, u ok. 50% chorych w wyniku działania czynnika wyzwalającego (stres, urazy, leki). Do głównych objawów należą nawracające, bolesne obrzęki skóry bez świądu, narastające przez 12–36 godzin i utrzymujące się zwykle 8–72 godziny. U 70–80% chorych pojawia się także obrzęk przewodu pokarmowego z bólem brzucha, nudnościami, wymiotami lub biegunką. Obrzęk gardła i krtani może prowadzić do zagrażającej życiu niedrożności dróg oddechowych, z ryzykiem zgonu sięgającym 30% przy braku leczenia. Około 50% chorych doświadcza przynajmniej jednego napadu obrzęku krtani w życiu. Choroba występuje z częstością ok. 1:50 tys. osób (dane europejskie: 1,09-1,75:100 tys. osób[5]), przy czym ponad 85% przypadków klasyfikuje się jako HAE typu 1. Ankietowana przez Agencję prof. Karina Jahnz-Różyk oszacowała obecną liczbę chorych na HAE w Polsce na ok. 450 osób, z zachorowalnością na poziomie 5-8 nowych przypadków rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologie alternatywne dla wnioskowanej technologii lanadelumab i berotralstat, aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)". Należy mieć także na uwadze, że obecnie trwa ocena AOTMiT innego leku, który potencjalnie może w przyszłości stanowić komparator dla garadacymabu we wnioskowanej aktualnie populacji – produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D 84.1)".

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 5 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie alergologii: prof. dr hab. n. med. Ewy Czarnobilskiej, prof. dr hab. n. med. Radosława Gawlika, dr hab. n. med. Marcina

[3] Interna – mały podręcznik – Medycyna Praktyczna: Obrzęk naczynioruchowy (dostęp: 04.09.2026 r.)

[4] WAO 2025

[5] Hereditary Angioedema Epidemiology - Rare Disease Advisor (dostęp: 04.09.2026 r.)

Kurowskiego oraz dr n. med. Tomasza Matuszewskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wszyscy eksperci są zgodni, iż obecnie dostępne terapie, szczególnie lanadelumab, są skuteczne i dobrze tolerowane. Wciąż jednak istnieje niewielka grupa pacjentów z niepełną kontrolą HAE, ciężkimi/zagrażającymi życiu napadami lub nietolerancją dotychczasowego leczenia, dla których dodatkowa opcja terapeutyczna byłaby wartościowa. Eksperci zgodnie wskazują, iż potencjalnym ryzykiem refundacji nowej terapii jest nieuzasadniona klinicznie zmiana skutecznego leczenia wyłącznie z powodu preferencji pacjenta, wygodniejszego dawkowania lub efektu „nowości" (prof. Gawlik). Zdaniem ekspertów wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Według prof. Kariny Jahnz-Różyk, niezaspokojoną potrzebą pozostaje refundowana profilaktyka HAE u dzieci <12 lat. Chociaż obecnie dostępne w Polsce terapie odpowiadają na potrzeby większości pacjentów, rozszerzenie wachlarza opcji terapeutycznych mogłoby ułatwić indywidualizację leczenia, zwłaszcza iż dostępne dane nie pozwalają przewidzieć braku odpowiedzi na leczenie. Profesor zaznaczyła, że warto uwzględnić efektywność kosztową terapii, a zasadność terapii należy oceniać indywidualnie na podstawie odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Prof. Ewa Czarnobilska wskazała, iż aktualnie główne ograniczenia terapii dotyczą aspektów finansowych.

Według prof. Radosława Gawlika poprawę sytuacji pacjentów mogłoby przynieść zapewnienie dostępu do profilaktyki wszystkim chorym z ciężkim przebiegiem HAE, definiowanym jako co najmniej 6 ataków wymagających zastosowania leczenia ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez ograniczeń wynikających z lokalizacji napadów. Istotne jest również zapewnienie dostępu do wszystkich rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne[6] leków pierwszego rzutu stosowanych w długoterminowej profilaktyce HAE.

W opinii dr hab. Marcina Kurowskiego całkowite wyeliminowanie napadów w przypadku berotralstatu jest mało prawdopodobne. Natomiast przy ogólnie wysokiej skuteczności lanadelumabu u niektórych chorych obserwuje się ciężkie napady HAE pomimo długotrwałej profilaktyki, a także działania niepożądane w postaci łagodnych reakcji miejscowych. Według eksperta proponowana modyfikacja programu lekowego nie powinna wiązać się z istotnym ryzykiem ani nadużyciami przy zachowaniu obecnych zasad kwalifikacji i monitorowania leczenia.

Według dr. Tomasza Matuszewskiego ograniczeniem terapii lanadelumabem jest konieczność regularnych (co dwa tygodnie) podań podskórnych, natomiast berotralstat cechuje się mniejszą skutecznością kliniczną mimo wygodnej drogi podania. Wprowadzenie kolejnej opcji profilaktycznej o odmiennym mechanizmie działania i rzadszym schemacie dawkowania (co 4 tygodnie) mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia oraz bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów. Dla wszystkich pacjentów garadacymab powinien stanowić równorzędną opcję długoterminowej profilaktyki. Według eksperta nieuzasadniona klinicznie zmiana skutecznej terapii na nową opcję leczenia, ze względu na wysokie kompetencje kadry medycznej i staranność prowadzenia programu lekowego, jest ryzykiem hipotetycznym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej (AKL) jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. W związku z tym w AKL przedstawiono porównania pośrednie. Dla porównania garadacymabu z lanadelumabem wykorzystano publikację Walsh 2025 MAIC, w której zaprezentowano wyniki porównania pośredniego między tymi lekami, przeprowadzonego metodą porównania wyników badań po dopasowaniu populacji, czyli z korektą różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników (MAIC). Natomiast dla porównania garadacymab vs berotralstat ocenę porównawczą skuteczności obu interwencji przeprowadzono na podstawie skorygowanego porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera, do którego wykorzystano wyniki badań: VANGUARD (dane dot. garadacymabu) oraz części 1 badania APeX-2 (berotralstat). Ponadto, do AKL włączono długoterminowe badanie otwarte typu OLE, będące przedłużeniem badania VANGUARD oraz przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Walsh 2025 NMA.

Pozostałe ograniczenia AKL: brak porównania w analizie MAIC bezpieczeństwa między terapiami (GARA vs LAN); niewielka liczebność populacji w badaniach wykorzystanych do porównań pośrednich, w tym liczebności populacji pediatrycznej; do badania VANGUARD (garadacymab vs placebo) włączani byli pacjenci, którzy w okresie 3-mies. obserwacji doświadczyli co najmniej 3 napadów HAE, bez określenia ich ciężkości. Natomiast zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia garadacymabem kwalifikowani będą pacjenci z udokumentowanymi częstymi ciężkimi atakami HAE: „minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy". W badaniu VANGUARD nie przedstawiono osobno wyników dla subpopulacji pacjentów z częstymi ciężkimi atakami HAE wymagającymi zastosowania leków

[6] PTA 2025

ratunkowych. Sponsorem zarówno analizy MAIC (Walsh 2025 MAIC) i przeglądu systematycznego Walsh 2025 NMA był podmiot odpowiedzialny leku Andembry (garadacymab).

Garadacymab vs lanadelumab – porównanie pośrednie (Walsh 2025 MAIC)

Wyniki analizy MAIC wskazują, iż

- częstość napadów u pacjentów otrzymujących garadacymab QM była IS niższa niż u pacjentów otrzymujących lanadelumab co 4 tygodnie (średnia miesięczna liczba napadów HAE dla porównania GARA QM vs LAN Q4W: analiza niedopasowana: 0,23 (95% CI: 0,11; 0,50), analiza w pełni dopasowana: 0,29 (95% CI: 0,13; 0,63);
- pacjenci otrzymujący garadacymab mieli IS większe prawdopodobieństwo pozostania bez napadów niż pacjenci otrzymujący lanadelumab co 4 tygodnie;
- u pacjentów otrzymujących garadacymab częstość występowania napadów wymagających leczenia doraźnego była IS niższa niż u pacjentów otrzymujących terapię lanadelumabem co 4 tygodnie;
- częstość występowania umiarkowanych i ciężkich napadów HAE była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów stosujących garadacymab niż u pacjentów otrzymujących lanadelumab zarówno podawany co 2 i co 4 tygodnie;
- wyniki porównania pośredniego wskazują na większą poprawę jakości życia mierzoną według kwestionariusza AE-QoL wśród pacjentów stosujących garadacymab niż u pacjentów otrzymujących lanadelumab (zarówno co 2 i co 4 tygodnie), przy czym istotność statystyczną uzyskały jedynie wyniki analizy w pełni dopasowanej.

Garadacymab vs berotralstat – porównanie pośrednie metodą Buchera (badania VANGUARD i APeX-2)

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera wskazują, iż stosowanie garadacymabu wiązało się z około 80% niższą miesięczną częstością napadów HAE niż stosowanie berotralstatu, a oszacowana różnica jest istotna statystycznie (RR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,46).

Walsh 2025 NMA – przegląd systematyczny

- terapia garadacymabem przyczyniała się do istotnie statystycznie mniejszej ilości napadów HAE w porównaniu ze stosowaniem lanadelumabu podawanym co 4 tygodnie i berotralstatu, natomiast różnice dla porównania garadacymabu z lanadelumabem podawanym co 2 tygodnie nie osiągnęły istotności statystycznej;
- brak istotnych statystycznie różnić między wnioskowaną technologią a lanadelumab (zarówno podawanym co 2 i co 4 tygodnie) oraz berotralstatem w zakresie odsetka pacjentów wolnych od ataków HAE;
- terapia garadacymabem przyczyniała się do istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w porównaniu do lanadelumabu podawanego co 4 tygodnie oraz w porównaniu do berotralstatu, natomiast dla porównania garadacymab vs lanadelumab podawany co 2 tygodnie wyniki NMA nie uzyskały istotności statystycznej;
- garadacymab wiązał się z istotnie statystycznie mniejszą miesięczną częstością napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim niż lanadelumab stosowany zarówno co 2 i co 4 tygodnie, a także w porównaniu z berotralstatem;
- porównania względne wykazały istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości życia dla garadacymabu w porównaniu z berotralstatem, natomiast wyniki porównania z lanadelumabem (niezależnie od dawkowania) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Badanie OLE

U pacjentów stosujących garadacymab liczba ataków HAE uległa redukcji o 95% (populacja ogólna), a mediana liczby ataków zmniejszyła się o 100% (zarówno w populacji ogólnej i wśród uczestników poprzednich badań, a także nowych pacjentów). U 98% pacjentów stwierdzono ≥ 50% redukcję liczby miesięcznych ataków HAE, co wg ekspertów ankietowanych przez Agencję jest różnicą istotną klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa

Garadacymab vs lanadelumab – porównanie pośrednie (Walsh 2025 MAIC)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego MAIC (publikacja Walsh 2025 MAIC) nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa. Również Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego dla garadacymabu z lanadelumabem w zakresie bezpieczeństwa.

Garadacymab vs berotralstat

W ramach przeprowadzonego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera dla garadacymabu względem berotralstatu nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

Walsh 2025 NMA – przegląd systematyczny

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnić między wnioskowaną technologią a lanadelumabem (zarówno podawanym co 2 i co 4 tygodnie) oraz berotralstatem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs).

Badanie OLE

Zarówno w populacji pacjentów z HAE-C1INH, jak i populacji ogólnej, co najmniej jeden przypadek TEAE stwierdzono u 84% pacjentów. Żaden przypadek TEAE nie doprowadził do zgonu pacjenta, natomiast 1 osoba przerwała terapię garadacymabem z powodu TEAE. Poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 2% pacjentów otrzymujących terapię GARA.

Analiza zintegrowana (Craig 2026)

Bezpieczeństwo garadacymabu oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GARA. Mediana ekspozycji na garadacymab wyniosła 2,5 roku / 30,4 mies. (zakres: 0,2; 5,5 roku), przy maksymalnej ekspozycji wynoszącej 5,5 roku (66,4 mies.).

Wśród pacjentów stosujących garadacymab u 90% osób wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), a u 25% pacjentów stwierdzone TEAE miały związek z terapią GARA. Żadne z nich nie doprowadziło do zgonu, natomiast 4 pacjentów z powodu TEAE zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 6% pacjentów, jednakże żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u pacjentów (u ≥ 5%) stosujących garadacymab były: infekcje i zakażenia pasożytnicze (u 122 pacjentów spośród wszystkich 172 (tj. 71%)), jednakże żadne z nich nie zostało uznane za związane ze stosowaniem garadacymabu. U 62 pacjentów (36%) stwierdzono choroby żołądkowo-jelitowe, reakcje w miejscu podania wystąpiły u 61 pacjentów (36%), ból głowy u 26 osób (15%), natomiast ból stawów u 14 (8%), ból pleców u 13 (8%), a kaszel u 12 pacjentów (7%).

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie garadacymabu w porównaniu z lanadelumabem lub berotralstatem wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i jest droższe, oprócz wariantu z RSS dla porównania z berotralstatem, w którym oceniana interwencja jest tańsza. Oszacowany ICUR względem lanadelumabu wyniósł 10,37 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS i z RSS. Z kolei ICUR oszacowany dla porównania z berotralstatem wyniósł 2,29 mln zł bez RSS.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Andembry, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR**. Komparatorem o najniższym współczynniku CUR był lanadelumab. Wnioskodawca przedstawił oszacowania zrównujące koszty porównywanych terapii, jednak jednocześnie uwzględniające różnice w efektach zdrowotnych. Analitycy wykorzystali model Wnioskodawcy do oszacowania poprawionych cen, przy czym założono jednakową skuteczność wszystkich porównywanych terapii (wykorzystano wartości dla lanadelumabu podawanego co dwa tygodnie). Oszacowana cena wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji stosowanie garadacymabu w porównaniu z lanadelumabem lub berotralstatem [redacted]. Oszacowany ICUR względem lanadelumabu wyniósł [redacted]. Z kolei ICUR oszacowany dla porównania z berotralstatem wyniósł [redacted].

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Andembry, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W modelu rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- **Scenariusz istniejący**, czyli kontynuacja w latach 2026 - 2028 stanu obecnego, w którym w ramach leczenia zapobiegawczego HAE w programie lekowym B.122 „*Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”*, refundowane są lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro) oraz berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo), natomiast garadacymab nie jest objęty refundacją.
- **Scenariusz nowy** – zakładający refundację garadacymabu (produktu leczniczego Andembry) w ramach programu lekowego B.122 w analizowanym horyzoncie czasowym. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Andembry wpłynie na stopniowe przejmowanie udziałów rynkowych przez garadacymab kosztem lanadelumabu i berotralstatu.

Wnioskodawca przyjął, że populację docelową stanowią pacjenci aktualnie leczeni w programie. Liczebność populacji wyjściowej oszacowano na 81 chorych leczonych w 2025 r., a następnie prognozowano jej wzrost do [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Oszacowania Wnioskodawcy wykazały, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu garadacymabu w profilaktyce HAE będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego, które w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniosą od 6,8 mln zł w I do 17,5 mln zł w II roku analizy. Z kolei w wariancie z RSS, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą od [redacted]

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem populacji docelowej - Wnioskodawca nie zdefiniował prawidłowo całkowitej populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu B.122, ograniczając populację docelową do pacjentów aktualnie leczonych lanadelumabem w programie. Zidentyfikowano również niespójność w kalkulacji populacji w modelu Wnioskodawcy.

W ramach obliczeń własnych, Agencja przygotowała alternatywny scenariusz BIA, którym poglądowo uwzględniono możliwość zastosowania garadacymabu u pacjentów, którzy od początku funkcjonowania programu lekowego mogli zostać wyłączeni z terapii lanadelumabem z powodu niewystarczającej skuteczności (przyjęto wartość jako 5 pacjentów). [redacted]

Alternatywne wyniki obliczeń własnych Agencji - uwzględniające dodatkową populację oraz [redacted] – wykazały, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu garadacymabu w profilaktyce HAE będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego, które w wariancie bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Andembry wyniosą od [redacted] w I do [redacted] w II roku analizy. Z kolei w wariancie z RSS, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą od [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę, że projekt programu, w przeciwieństwie do aktualnie obowiązującego, nie określa zasad zmiany terapii. Dodatkowo projekt nie precyzuje kwestii powrotu do wcześniejszego leczenia po nieskuteczności, utracie skuteczności lub wystąpieniu działań niepożądanych nowej terapii. Ponadto należy zwrócić uwagę na niejednoznaczności w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji leczenia wynikające z odwoływania się do różnych kategorii ataków HAE („ciężkich” i „zagrażających życiu”), co może prowadzić do rozbieżności interpretacyjnych. Agencja proponuje uwzględnienie oceny jakości życia pacjentów podczas kwalifikacji i monitorowania terapii w celu pozyskania danych z polskiej praktyki klinicznej.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni zgłosili uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego odnoszących się do kryteriów włączenia i wykluczenia z programu a także dotyczących zamiany leków w programie.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7. *Uwagi do zapisu programu lekowego*.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (CDA-AMC, HAS, G-BA) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkową (NICE) dotyczące garadacymabu. Refundację uzasadniano istotnym ograniczeniem częstości napadów HAE względem placebo, korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz częściowym zaspokojeniem niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych. Główne zastrzeżenia dotyczyły braku bezpośrednich porównań z aktywnymi komparatorami, ograniczeń analiz pośrednich oraz niepewności ekonomicznych związanych z kosztem i wartością terapeutyczną leku.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Andembry (garadacymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 mg, 1 wstrzyk., GTIN 04047725131219
Kod ATC	B06AC07, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym
Droga podania	podskórnie
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka wysycająca produktu leczniczego Andembry u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych to 400 mg podawana podskórnie w dwóch wstrzyknięciach po 200 mg w pierwszym dniu leczenia, a następnie comiesięczna dawka 200 mg.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Garadacymab jest całkowicie ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4/lambda, który wiąże się z domeną katalityczną aktywowanego czynnika XII (FXIIa i βFXIIa) i hamuje jego aktywność katalityczną. Hamowanie FXIIa, pierwszego czynnika aktywowanego w układzie kontaktowym, zapobiega atakom HAE poprzez blokowanie aktywacji prekalikreiny do kalikreiny i wytwarzanie bradykininy, która jest związana ze stanem zapalnym i obrzękiem w atakach HAE.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich – Sekcja ds. Zespołów Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego (dalej jako Zespół Koordynacyjny), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. **1. Kryteria kwalifikacji do terapii berotralstatem lub <u>garadacymabem</u> lub lanadelumabem** Do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące kryteria: 1) rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II; 2) wiek od 12 roku życia; 3) udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni skutecznie berotralstatem lub garadacymabem lub lanadelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem trwających badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2025 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ANDEMBRY jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *periodic safety update reports*, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. <u>Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność dodatkowego monitorowania.</u>

Źródło: ChPL Andembry, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej profilaktyki długoterminowej (ang. *long-term prophylaxis*, LTP) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) https://pta.med.pl/;
- European Society for Immunodeficiencies (ESID) https://esid.org/;
- European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) https://ern-rita.org/;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) https://eaaci.org/;
- Trip DataBase https://www.tripdatabase.com;
- World Allergy Organization (WAO) https://www.worldallergy.org/;
- US Heteditary Angioedema Association (HAEA) https://www.haea.org/.

Ponadto, korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „hereditary angioedema", „HAE", „european", „international", „world", „guideline", „management", „recommendation", „consensus", „dziedziczny obrzęk naczynioruchowy", „europejskie", „międzynarodowe", „wytyczne", „zalecenia", „rekomendacje" i „konsensus". Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 3-4 września 2026 r. i ograniczono je do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim po dacie rejestracji ocenianej interwencji (02.2025 r.).

Odnaleziono 4 dokumenty: wytyczne polskie (PTA 2025), międzynarodowe (Hereditary Angioedema Working Group – HAWK 2025, WAO 2025) oraz kanadyjskie z współudziałem międzynarodowych ekspertów (I/CHAEN 2026). Wszystkie wytyczne jako LTP pierwszego rzutu wskazują lanadelumab, berotralstat, **garadacymab** oraz pdC1-INH.

Podsumowanie wytycznych klinicznych dot. profilaktyki długoterminowej napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (HAE-C1inH)

PTA rekomenduje jako terapie pierwszego rzutu w LTP u pacjentów ≥12 r.ż.: berotralstat, **garadacymab**, lanadelumab oraz osoczopochodny C1-INH. W przypadku ich niedostępności można rozważyć androgeny lub kwas traneksamowy. Kwalifikacja do LTP powinna uwzględniać charakterystykę napadów, wpływ choroby na życie pacjenta, skuteczność dotychczasowego leczenia oraz preferencje chorego. Zaleca się eliminację czynników wyzwalających, regularne monitorowanie aktywności choroby i jakości życia oraz przestrzeganie kalendarza szczepień i zasad profilaktyki krótkoterminowej (STP).

Wytyczne HAWK 2025 rekomendują u młodzieży (≥12 lat) jako leczenie pierwszego rzutu w profilaktyce długoterminowej: berotralstat, **garadacymab**, lanadelumab oraz osoczopochodny C1-INH. Wszystkie te opcje uznano za skuteczne i bezpieczne, przy czym dla berotralstatu i lanadelumabu należy uwzględnić kilkutygodniowe opóźnienie pełnego efektu ochronnego. W przypadku braku dostępu do terapii pierwszego rzutu można rozważyć leki przeciwfibrynolityczne lub atenuowane androgeny. Decyzja o LTP powinna uwzględniać częstość i lokalizację napadów, obciążenie chorobą, jakość życia, preferencje pacjenta i dostępność leczenia. Zaleca się regularne szczepienia oraz okresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii LTP.

Wytyczne WAO 2025 zalecają ocenę potrzeby wdrożenia profilaktyki długoterminowej u każdego pacjenta z HAE. Podjęcie decyzji powinno być wspólną decyzją lekarza i pacjenta. Jako terapie pierwszego rzutu rekomendowane są: podskórny pdC1-INH, lanadelumab, berotralstat, **garadacymab** oraz donidalorsen. W przypadku niedostępności, nietolerancji lub braku możliwości zastosowania terapii pierwszej linii można rozważyć dożylny pdC1-INH, atenuowane androgeny lub leki przeciwfibrynolityczne. Analogiczne zalecenia dotyczą dzieci, natomiast u kobiet w ciąży preferowaną opcją LTP pozostaje pdC1-INH podawany podskórnie lub dożylnie.

W wytycznych I/CHAEN 2026 jako równorzędne opcje pierwszego rzutu wskazano berotralstat, donidalorsen, **garadacymab**, lanadelumab i pdC1-INH, podkreślając brak preferencji pomiędzy tymi terapiami. Androgeny i leki przeciwfibrynolityczne mogą być rozważane jedynie u pacjentów, u których były wcześniej skutecznie stosowane lub gdy terapie pierwszego rzutu są niedostępne. W zakresie zmiany terapii LTP wytyczne podkreślają, że jest to decyzja wysoce indywidualna, podejmowana wspólnie przez pacjenta i specjalistę ds. HAE. Przesłankami do zmiany leczenia mogą być niewystarczająca skuteczność, działania niepożądane, preferencje pacjenta, droga podania, ciąża, kwestie finansowe oraz dostępność nowych opcji terapeutycznych. Zaleca się uwzględnienie okresów półtrwania leków i, jeśli jest to potrzebne, czasowe nakładanie się terapii w celu utrzymania skutecznej ochrony przed napadami. Jednocześnie wskazano, że przy przechodzeniu na **garadacymab** lub pdC1-INH

nakładanie terapii może nie być konieczne ze względu na szybki początek działania, choć decyzję należy podejmować indywidualnie. Wytyczne podkreślają również, że LTP nie musi być terapią dożywotnią, a zasadność jej kontynuacji powinna podlegać regularnej ocenie. Mimo stosowania LTP pacjenci powinni zachować dostęp do leczenia doraźnego i pozostawać pod stałą kontrolą specjalisty.

Wnioskodawca w rozdz. 7.1. APD przedstawił dodatkowo wytyczne opublikowane przed datą rejestracji ocenianej interwencji: polskie (2020), francuskie (2024), niemieckie (2019), międzynarodowe/europejskie (2022), amerykańskie (2021). Jako leki pierwszego rzutu w LTP wytyczne te wymieniają głównie lanadelumab oraz osoczopochodne inhibitory C1.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA 2025 (Polska)	**<u>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego ws. długoterminowej profilaktyki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (HAE-C1inH) u pacjentów powyżej 12 r.ż.</u>** • LTP pierwszego rzutu: o berotralstat, o **garadacymab,** o lanadelumab, o C1 inhibitor pochodzący z osocza (pdC1-INH). • W przypadku niedostępności LTP pierwszego rzutu można zastosować opcje alternatywne: o androgeny (np. danazol) – niezalecane dla kobiet w ciąży i karmiących oraz u dzieci, szczególnie przed osiągnięciem V stadium dojrzewania płciowego wg skali Tannera; o leki przeciwfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy – Exacyl) – ograniczona skuteczność w LTP HAE, stosowanie gł. u dzieci w przypadku niedostępności lub przeciwwskazań do innych terapii. • Kwalifikacja pacjenta do profilaktyki długoterminowej powinna opierać się na ocenie częstotliwości, nasilenia i lokalizacji ataków HAE; wpływu choroby na życie zawodowe i społeczne; skuteczności wcześniejszego leczenia doraźnego; dostępności opieki w nagłych wypadkach (np. najbliższy szpital, całodobowy dostęp) oraz preferencji pacjenta. Rozpoczęcie LTP powinno być indywidualnie oceniane przez lekarza doświadczonego w leczeniu HAE. • Przed rozpoczęciem terapii LTP należy rozpoznać i w miarę możliwości wyeliminować potencjalne czynniki wywołujące lub nasilające objawy (np. leki ACEi, estrogeny). • W celu monitorowania choroby należy regularnie stosować zweryfikowane narzędzia: skala aktywności HAE (HAE-AS), kwestionariusz jakości życia w HAE (HAE-QoL) lub test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT). • Ponieważ częste infekcje – zwłaszcza górnych dróg oddechowych – mogą wywoływać napady obrzęku, niezbędne jest ścisłe przestrzeganie harmonogramu szczepień. Dotyczy to szczególnie dzieci. • Niezależnie od LTP pacjenci powinni stosować się do zaleceń profilaktyki krótkoterminowej (ang. *short-term prophylaxis*, STP), gdy jest to wskazane. *Siła rekomendacji: brak informacji.* *Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.* *Źródło finansowania: brak.*
HAWK 2025 (międzynarodowe)	**<u>Wytyczne Hereditary Angioedema Working Group dot. postępowanie w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci powyżej 12 r.ż.</u>** W przypadku młodzieży LTP obejmuje zastosowanie którejkolwiek z wymienionych opcji terapeutycznych: • **garadacymab**, podawany podskórnie za pomocą autoiniektora; • lanadelumab; • koncentrat pdC1INH podawany dożylnie lub podskórnie; • berotralstat, podawany doustnie. Zalecane dawki dla tej grupy pacjentów są zgodne z dawkami ustalonymi dla dorosłych. W przypadku berotralstatu i lanadelumabu występuje opóźnienie w osiągnięciu optymalnego efektu ochronnego wynoszące kilka tygodni, co należy wziąć pod uwagę przy rozpoczynaniu profilaktyki. • Rekomendacja 15: Sugeruje się nie stosować inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę u dzieci z HAE. *[poziom dowodów: niski]* • Rekomendacja 16: Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci pediatryczni z HAE byli regularnie szczepieni zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 32: Rekomenduje się uwzględnienie częstotliwości i lokalizacji napadów obrzęku żołądka, obciążenia chorobą, jakości życia, preferencji pacjentów i opiekunów oraz dostępności leków przy rozważaniu długoterminowej profilaktyki. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 35: W przypadku nastolatków z HAE spowodowanym niedoborem inhibitora C1, w wieku 12 lat lub starszych, rekomenduje się stosowanie którejkolwiek z następujących metod leczenia: berotralstatu,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	garadacymabu, lanadelumabu lub inhibitora C1 pochodzącego z osocza, jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu. *[poziom dowodów: wysoki]* • Rekomendacja 36: Rekomenduje się ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LTP u dzieci z HAE spowodowanym niedoborem inhibitora C1 co najmniej trzy i sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie co najmniej raz w roku. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 44: Sugeruje się, aby w przypadku braku dostępności opcji leczenia pierwszego rzutu rozważyć zastosowanie leków antyfibrynolitycznych w ramach LTP u dzieci i młodzieży. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 45: Sugeruje się, aby w przypadku braku dostępności opcji leczenia pierwszego rzutu stosować atenuowane androgeny w ramach LTP u nastolatków w stadium dojrzewania V w skali Tannera, podając najniższą skuteczną dawkę. *[poziom dowodów: niski]* *Poziom dowodów:* *Wysoki – Randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne o wysokiej jakości.* *Umiarkowany – Randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości (np. przeprowadzone wyłącznie w warunkach pojedynczej ślepej próby, z ograniczoną liczbą uczestników: co najmniej 15 pacjentów w każdej grupie badawczej).* *Niski – Badanie porównawcze o poważnych ograniczeniach metodologicznych (np. brak ślepej próby, bardzo mała liczebność próby i brak randomizacji) lub duże retrospektywne badanie obserwacyjne, duże badanie otwarte, dane z rejestru.* *Konsensus – Opracowano na podstawie istniejącego dokumentu konsensusowego lub oświadczenia opartego na opinii ekspertów, w wyniku głosowania podczas konferencji konsensusowej, dowody nieujęte w poprzednich grupach.* *Siła rekomendacji:* *Rekomenduje się – Silna rekomendacja „za”.* *Sugeruje się – Słaba rekomendacja „za”.* *Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.* *Źródło finansowania: sponsorzy warsztatów poświęconych niedoborowi inhibitora C1 i obrzękowi naczynioruchowemu - CSL Behring, KalVista Pharmaceuticals, Takeda, BioCryst, Pharming, Pharvaris, Otsuka, Astria Therapeutics, Intellia Therapeutics.*
WAO 2025 (międzynarodowe)	**<u>Wytyczne Światowej Organizacji Alergologicznej dot. LTP w HAE</u>** Długoterminowa profilaktyka jest realizowana w ramach strategii „leczenie zorientowane na cel”, której celem jest osiągnięcie pełnej kontroli nad chorobą oraz trwałej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, przy regularnej ponownej ocenie stanu zdrowia i wspólnym podejmowaniu decyzji terapeutycznych przez pacjenta i lekarza. • Oświadczenie 24: Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci z HAE byli oceniani pod kątem LTP podczas każdej wizyty, przy zastosowaniu podejścia opartego na wspólnym podejmowaniu decyzji. *[jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]* • Oświadczenie 26: Jako leki pierwszej linii w ramach LTP rekomenduje się podskórny pdC1-INH, lanadelumab, berotralstat, **garadacymab** lub donidalorsen. *[jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]* • Oświadczenie 27: Jako opcje drugiej linii w ramach LTP u pacjentów, u których terapie pierwszej linii są niedostępne, nie mogą być stosowane lub nie są tolerowane, rekomenduje się stosowanie dożylnego pdC1-INH, atenuowanych androgenów (w najniższej skutecznej dawce) lub leków przeciwfibrynolitycznych. *[jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana]* • Oświadczenie 35: W przypadku dzieci z HAE rekomenduje się pierwszoliniowe LTP oparte na podskórnym pdC1INH, lanadelumabie, berotralstacie, **garadacymabie** lub donidalorsenie. *[jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]* • Oświadczenie 36: W przypadku dzieci z HAE rekomenduje się stosowanie w LTP leków antyfibrynolitycznych, jeśli leki pierwszej linii są niedostępne. *[jakość dowodów: bardzo niska; siła rekomendacji: umiarkowana]* • Oświadczenie 43: W przypadku pacjentek w ciąży z HAE rekomenduje się pierwszoliniowe LTP z zastosowaniem podskórnego lub dożylnego pdC1-INH. *[jakość dowodów: bardzo niska; siła rekomendacji: umiarkowana]* *Jakość dowodów i siła rekomendacji: wg skali GRADE.* *Konflikt interesów: autorzy wypełnili deklaracje konfliktu interesów.* *Źródło finansowania: Światowa Organizacja Alergologiczna*
I/CHAEN 2026 (międzynarodowe Kanadyjskie)	**<u>Międzynarodowe/kanadyjskie wytyczne dotyczące dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego</u>** • Rekomendacja 29: LTP należy rozważać podczas każdej wizyty, biorąc pod uwagę aktywność choroby, jej obciążenie dla pacjenta, stopień kontroli oraz preferencje pacjenta. *[poziom dowodów: konsensus, siła rekomendacji: silna]* • Rekomendacja 31: Berotralstat, donidalorsen, **garadacymab**, lanadelumab oraz pdC1INH to skuteczne metody leczenia służące długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE spowodowanym niedoborem C1INH. *[poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna]* *Wytyczne podkreślają, iż nie nadają priorytetu żadnej z opcji ani nie sugerują hierarchii preferencji.* Donidalorsen i **garadacymab** zostały uwzględnione w zaleceniach na podstawie wysokiej jakości dowodów jeszcze przed rejestracją, a późniejsze uzyskanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w wielu krajach dodatkowo potwierdziło ich przewidywaną rolę w praktyce klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Rekomendacja 32: Berotralstat, donidalorsen, **garadacymab**, lanadelumab lub pdC1-INH mogą być stosowane jako terapia pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE spowodowanym niedoborem C1INH. *[poziom dowodów: konsensus, siła rekomendacji: silna]* Każdy z tych leków może być rozważany jako opcja długoterminowej profilaktyki HAE. Ze względu na indywidualne różnice w odpowiedzi na leczenie istotne jest zapewnienie dostępu do różnych terapii oraz wspólne podejmowanie decyzji przez pacjenta i lekarza. Androgeny i leki przeciwfibrynolityczne mogą być rozważane u wybranych pacjentów (wcześniej skutecznie leczonych tymi lekami lub mających ograniczony dostęp do terapii pierwszej linii), jednak nie są zalecane jako terapie pierwszego wyboru. • Rekomendacja 34: pdC1INH jest lekiem z wyboru w długoterminowej profilaktyce u ciężarnych z HAE. *[poziom dowodów: niski, siła rekomendacji: silna]* • Rekomendacja 37: pdC1INH jest leczeniem z wyboru w długoterminowej profilaktyce u pacjentek z HAE karmiących piersią. *[poziom dowodów: konsensus, siła rekomendacji: silna]* • Rekomendacja 40: Gdy wskazana jest długoterminowa profilaktyka u dzieci i młodzieży (12-17 lat), lanadelumab i pdC1INH stanowią skuteczne metody leczenia. *[poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna]* • Rekomendacja 45: Decyzja o rozpoczęciu lub zaprzestaniu LTP zależy od wielu czynników i powinna zostać podjęta wspólnie przez pacjenta i specjalistę ds. HAE. *[poziom dowodów: konsensus, siła rekomendacji: silna]* Dowody w zakresie wpływu LTP na jakość życia oraz korzyści i ryzyka w porównaniu z leczeniem „na żądanie" są ograniczone. Przy wyborze leczenia HAE kluczowe znaczenie mają wiek i preferencje pacjenta, sposób podania, skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii. O rozpoczęciu LTP decydują przede wszystkim częstość i ciężkość napadów, wpływ choroby na jakość życia, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oraz możliwość samodzielnego podawania terapii. LTP zmniejsza częstość i ciężkość napadów HAE, ale nie eliminuje ich całkowicie. Dlatego pacjenci powinni mieć dostęp do leczenia doraźnego, odpowiedni plan postępowania w razie napadu oraz pozostawać pod regularną kontrolą skuteczności i bezpieczeństwa terapii Należy podkreślić, że LTP nie musi być terapią stosowaną przez całe życie, a potrzeba jej kontynuacji powinna podlegać regularnej ocenie prowadzonej wspólnie przez pacjenta i specjalistę HAE. Do kluczowych czynników branych pod uwagę przy rozważaniu zmiany terapii należą brak skuteczności, skutki uboczne, droga podania, preferencje pacjenta, zmiany w stanie pacjenta (np. ciąża) oraz koszty i refundacja. Nakładanie się terapii LTP (w oparciu o okres półtrwania leku) gwarantuje, że nowa terapia osiągnie stan równowagi lub wystarczającą skuteczność przed zaprzestaniem dotychczasowego leczenia. Ze względu na szybki początek działania nakładanie się terapii może nie być konieczne przy przechodzeniu na garadacymab lub pdC1INH, choć należy to ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Zmiana terapii LTP jest decyzją o wysoce indywidualną. Kluczowe znaczenie mają takie czynniki, jak droga podania, czas stosowania (w tym konieczność podania dawek nasycających) oraz wygoda nowej terapii, a także ewentualny niepokój pacjenta związany ze zmianami. Istotne jest także zapewnienie jasnego wskazania do zmiany terapii oraz uwzględnienie potencjalnych interakcji między lekami, które mogą wpływać na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku pacjentek w ciąży lub karmiących piersią niezbędne jest uwzględnienie profili bezpieczeństwa nakładających się leków. Kluczowymi czynnikami zaprzestania aktualnej terapii są jej skutki uboczne lub zmniejszona skuteczność, a także dostępność nowszych metod leczenia lub rozpoczęcie badań klinicznych, które mogą zapewnić lepsze możliwości leczenia. *Poziom dowodów i siła rekomendacji: wg skali GRADE.* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN/RCAOH), organizacja współfinansowana przez BioCryst, CSL Behring, Takeda*

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny, AECT – test kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *angioedema control test*), C1-INH – inhibitor C1, HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*), HAE-AS – skala aktywności HAE, HAE-QoL – kwestionariusz jakości życia w HAE, HAWK – Hereditary Angioedema Working Group, I/CHAEN – International/Canadian Hereditary Angioedema Network, LTP – profilaktyka długoterminowa (ang. *long-term prophylaxis*), pdC1-INH – osoczopochodny inhibitor C1 (ang. *plasma-derived C1-inhibitor*), PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; QoL – jakość życia (ang. *quality of life*), STP – profilaktyka krótkoterminowa (ang. *short-term prophylaxis*) WAO – World Allergy Organization

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
lanadelumab	Tak	„W warunkach polskich technologią medyczną finansowaną ze środków publicznych, posiadającą refundację w długoterminowej profilaktyce HAE oraz stanowiącą aktualną praktykę kliniczną, jest lanadelumab (Takhzyro), objęty refundacją od 1 września 2021 r."	Wybór zasadny
berotralstat[7]	Tak	„Od stycznia 2026 r. refundacją w ramach programu lekowego B.122 objęty został również berotralstat (Orladeyo), zarejestrowany w tej samej populacji pacjentów co Andembry. Tym samym Orladeyo formalnie spełnia kryteria potencjalnego komparatora". „Do czasu zakończenia uzupełniania niniejszej analizy, tj. do sierpnia 2026 r., zidentyfikowano dwa rozstrzygnięte postępowania przetargowe dotyczące zakupu produktu Orladeyo. Należy uznać, że stanowi to początkowy etap wdrażania berotralstatu do praktyki klinicznej w Polsce, a wraz z zawieraniem kolejnych umów i realizacją następnych postępowań zakupowych jego stosowanie będzie prawdopodobnie stopniowo rozszerzane. Z powyższych względów, pomimo obecnie ograniczonego zakresu danych dotyczących wykorzystania berotralstatu w warunkach polskiej praktyki klinicznej, lanadelumab (Takhzyro) oraz berotralstat (Orladeyo) uznano za istotne komparatory dla garadacymabu i uwzględniono w analizie klinicznej".	Wybór zasadny

Wszyscy eksperci ankietowani przez Agencję na potrzeby prac nad niniejszą AWA jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu wskazali lanadelumab i berotralstat, podkreślając wysoką skuteczność lanadelumabu. Prof. Ewa Czarnobilska wskazała ponadto, iż lanadelumab stanowi „złoty standard, lecz część pacjentów może wymagać alternatywy, np. kontynuacja leczenia po zakończeniu badania klinicznego z garadacymabem, w którym pacjenci uczestniczyli". Natomiast zgodnie z opinią dr hab. n. med. Marcina Kurowskiego u kobiet w okresie ciąży i laktacji może być stosowany także Berinert s.c. w ramach RDTL.

Dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego B.122 potwierdzają zasadność wyboru komparatorów przez Wnioskodawcę. Od 2022 r. w programie finansowany jest lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro). Od 1 stycznia 2026 r. refundacją w ramach programu B.122 objęto również berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo), jednak na dzień 21 września 2026 r. nie zidentyfikowano w danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ świadczeń związanych ze stosowaniem tego leku. Tym samym dostępne dane pozostają zgodne z założeniami Wnioskodawcy dotyczącymi braku pacjentów leczonych berotralstatem w analizowanym okresie.

Tabela 5. Realizacja programu lekowego B.122 w latach 2022-2026

Rok	Substancja	Liczba pacjentów
2026*	lanadelumab	87
2025		81
2024		67
2023		53
2022		18

* dane za niepełny okres – do czerwca 2026 r.

Źródło danych: Moduł Eksploracji Rynku Leków (dostęp 21.09.2026)

Należy mieć także na uwadze, że obecnie trwa ocena AOTMiT innego leku, który potencjalnie może w przyszłości stanowić komparator dla garadacymabu we wnioskowanej aktualnie populacji – produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D 84.1)".

[7] Berotralstat został uwzględniony jako komparator w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) Wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych".

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Pacjenci ≥12 roku życia z nawracającymi, ciężkimi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego związanego z niskim poziomem inhibitora C1-esterazy lub jego obniżoną funkcjonalnością (co najmniej 6 ataków, które wymagały użycia leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy)"	• „Pacjenci z HAE, którzy nie osiągnęli jeszcze 12-go r.ż. • Pacjenci o małym nasileniu choroby (< 6 ataków, które wymagały użycia leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy)"	Bez uwag
Interwencja	„Andembry (garadacymab) w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. 400 mg SC w dwóch wstrzyknięciach po 200 mg w pierwszym dniu leczenia, a następnie comiesięczna dawka 200 mg SC"	„Pacjenci otrzymujący lek w celu innym niż LTP lub w dawce niezgodnej z ChPL"	Bez uwag
Komparatory	• „Takhzyro (lanadelumab) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym B.122" • „Orladeyo (berotralstat) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym B.122"		Bez uwag
Punkty końcowe	„Skuteczność: • średnia miesięczna liczba ataków HAE • nasilenie występujących ataków • częstość stosowanie leczenia ratunkowego • odpowiedź na leczenie • brak występowania ataków HAE w jednostce czasu (np. liczba pacjentów bez ataku HAE w miesiącu, liczba dni bez ataku, czas do pierwszego ataku) Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane) • wycofanie/utrata z badania Jakość życia: • zmiany w wyniku AE-QoL	„Punkty końcowe niedotyczące skuteczności, bezpieczeństwa lub jakości życia"	Eksperci ankietowani przez Agencję wskazywali m.in.: • zmniejszenie liczby napadów HAE w porównaniu do okresu sprzed leczenia; • wydłużenie okresów wolnych od napadów HAE • zwiększenie liczby pacjentów wolnych od napadów („parametr skuteczności długoterminowej profilaktyki podnoszony w piśmiennictwie i wytycznych jako rekomendowany cel terapii"). Ponadto, określili minimalną istotną klinicznie różnicę dla poszczególnych wskazywanych przez siebie punktów końcowych – patrz tabela poniżej.
Typ badań	„Badania kliniczne z randomizacją (RCT), w przypadku ich braku badania bez randomizacji z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne"	„Prace przeglądowe, listy, komentarze i inne publikacje o niskiej wartości dowodowej"	Bez uwag
Inne kryteria	• brak ograniczeń dotyczących typu publikacji – „publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne"; • „Prace opublikowane w języku polskim oraz języku angielskim"	• „Populacja badana < 10 osób; • Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie"	Bez uwag

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu, wskazanych przez ekspertów, ankietowanych przez Agencję na potrzeby prac nad niniejszą AWA.

Tabela 7. Minimalna istotna klinicznie różnica dla poszczególnych punktów końcowych, wskazana przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Punkt końcowy	Minimalna istotna klinicznie różnica
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	„Zmniejszenie liczby napadów HAE w porównaniu do okresu sprzed leczenia”	„Redukcja częstości napadów HAE o co najmniej 50% względem okresu wyjściowego”
prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Średnia liczba ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego”	„Zmniejszenie co najmniej o połowę średniej liczby ostrych ataków”
	„Zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe”	„Zmniejszenie zużycia dawek leków ratunkowych o co najmniej 50%”
	„Liczba napadów o ciężkim przebiegu (krtaniowe/brzuszne)”	„Redukcja liczby napadów zagrażających życiu do zera lub spadek o ≥ 75%”
prof. dr hab. n. med. Radosław Gawlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Liczba ciężkich napadów m.in. krtaniowe, potrzeba leczenia doraźnego”	„Zmniejszenie o więcej niż 50%”
	„AE-QoLtotal score, zmniejszenie częstości ataków”	„Po 12 [miesiącach] leczenia osiąga ok. 90% leczonych”
	„Upośledzenie HRQoL”	„Po 12m. - 81,6% leczonych nie zgłaszało upośledzenia QoL”
dr hab. n. med. Marcin Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Ustąpienie napadu obrzęku”	„Nie dotyczy”
	„Brak progresji natężenia napadu i zatrzymanie rozprzestrzeniania się na kolejne okolice, narządy bądź układy”	
	„Prewencja ewolucji napadów w kierunku napadu zagrażającego życiu”	
	„Wydłużenie okresów wolnych od napadów HAE (ang. *attack free period*) oraz zwiększenie liczby pacjentów wolnych od napadów – parametr skuteczności długoterminowej profilaktyki podnoszony w piśmiennictwie i wytycznych jako rekomendowany cel terapii”	
dr n. med. Tomasz Matuszewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Zmniejszenie liczby napadów HAE (…)”	„Redukcja ilościowa napadów przede wszystkim zagrażających życiu w HAE o co najmniej 50% względem okresu wyjściowego (pożądane byłoby zredukowanie napadów do 0 - czy prawie do 0 co oznacza, że każdy lek mogący jeszcze lepiej działać jest wskazany do leczenia)”

AE-QoL - kwestionariusz służący do oceny jakości życia osób cierpiących na nawracający obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema - Quality of Life*), HAE dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema),* HRQoL – jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*); m. – miesiące;

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Przegląd systematyczny przedstawiony przez Wnioskodawcę (uzupełniony w ramach odpowiedzi na minimalne wymagania) należy uznać za poprawny pod względem metodologicznym oraz adekwatny do analizowanego problemu decyzyjnego. Wyszukiwanie przeprowadzono w kluczowych bazach bibliograficznych, tj. MEDLINE via PubMed, EMBASE via Embase.com (Elsevier) oraz Cochrane Library (via Wiley), a także „sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych”. Zakres źródeł był zgodny z wymaganiami dla systematycznych przeglądów badań klinicznych i pozwalał na identyfikację badań.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z lanadelumabem i berotralstatem. W związku z tym do AKL Wnioskodawcy włączono badania randomizowane dla interwencji i komparatorów porównujące interwencje względem placebo:

- VANGUARD – wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo w grupach równoległych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa podskórnie

stosowanego garadacymabu w profilaktycznym leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (publikacja główna: Craig 2023, inne publikacje pełnotekstowe: Staubach 2025, Craig 2026[8] oraz abstrakty/postery konferencyjne: Anderson 2024, Braverman 2024 i Tachdjian 2023);

- HELP – wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo w grupach równoległych, którego celem była ocena skuteczności lanadelumabu w prewencji napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (publikacja główna: Banerji 2018);
- APeX-2 (Part 1) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo w grupach równoległych, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji berotralstatu u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia (publikacja główna: Zuraw 2021).

  Dodatkowo, Wnioskodawca odnalazł i włączył do analizy dodatkowej dla porównania wnioskowanej technologii z berotralstatem badania: APeX-S i APeX-J, a także wyniki drugiej i trzeciej części badania APeX-2.

Ponadto, Wnioskodawca włączył:

- badanie OLE – długoterminowe badanie otwarte typu OLE (ang. *open-label extension*), będące przedłużeniem badania VANGUARD, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo garadacymabu w profilaktyce napadów HAE typu I lub II, po zakończeniu badań wiodących III fazy. Do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej biorących udział w badaniu VANGUARD, jak i nowych pacjentów.

  Wnioskodawca wskazał, iż „Ocena jakości badania wg ROBINS-I wskazuje na ogólnie wysokie ryzyko stronniczości publikacyjnej, głównie z powodu bardzo wysokiego ryzyka wpływu czynników zakłócających oraz poważnego ryzyka błędu w doborze uczestników (…). W konsekwencji badanie ma głównie wartość jako opis długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymywania się efektu u wybranej populacji".
- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. *network meta-analysis*, NMA): Walsh 2025 NMA, w którym porównywano skuteczność, bezpieczeństwo oraz wpływ na jakość życia leków stosowanych w profilaktyce długoterminowej HAE: garadacymabu, lanadelumabu, berotralstatu oraz inhibitora C1-esterazy (C1-INH). Do przeglądu włączono 7 badań, w tym: VANGUARD (dot. garadacymabu), HELP (dot. lanadelumabu) oraz APeX-2, APeX-1 i APeX-J (dot. berotralstatu).

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących garadacymab z komparatorami, tj. lanadelumabem i berotralstatem, Wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie ww. technologii. Dla porównania garadacymabu z lanadelumabem wykorzystano publikację Walsh 2025 MAIC, w której zaprezentowano wyniki porównania pośredniego między tymi lekami, przeprowadzonego metodą porównania wyników badań po dopasowaniu populacji, czyli z korektą różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Szczegółowy opis sposobu przeprowadzenia porównania pośredniego MAIC znajduje się w rozdz. 3.9. i 6.3.1. w AKL Wnioskodawcy. Natomiast dla porównania garadacymab vs berotralstat ocenę porównawczą skuteczności obu interwencji przeprowadzono na podstawie skorygowanego porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera, do którego wykorzystano wyniki badań: VANGUARD (dane dot. garadacymabu) oraz części 1 badania APeX-2 (dane dot. berotralstatu; „Do porównania pośredniego wykorzystano wyłącznie ramię berotralstatu 150 mg, odpowiadające zalecanemu dawkowaniu produktu Orladeyo"). Szczegółowy opis sposobu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera znajduje się w rozdz. 2.4. w przekazanych uzupełnieniach względem wymagań minimalnych.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównych badań wykorzystanych do przeprowadzonych przez Wnioskodawcę porównań pośrednich: garadacymab vs lanadelumab i garadacymab vs berotralstat, a także badania OLE.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
VANGUARD NCT04656418 (Craig 2023)	**Liczba ośrodków**: międzynarodowe (USA, Kanada, Niemcy, Węgry,	• garadacymab (GARA):	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 12 lat;	Pierwszorzędowy: • średnia miesięczna liczba napadów HAE

[8] „Publikację Craig 2026 należy uwzględnić jako źródło uzupełniające dane długoterminowe. Nie jest to jednak nowe, niezależne badanie kliniczne, lecz zintegrowana analiza post hoc danych z programu trzech badań garadacymabu".

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: CSL Behring	Izrael, Japonia, Niderlandy), wieloośrodkowe (w tym 7/28 ośrodków europejskich); **Randomizacja**: 3:2 (interwencja vs. komparator) stratyfikowana według wieku oraz wyjściowego wskaźnika ataków (w grupie dorosłych); **Zaślepienie**: podwójne; **Hipoteza badawcza**: *superiority*; **Okres obserwacji**: 11 mies.: • obserwacja wstępna: 3 mies. • okres leczenia: 6 mies. • obserwacja po leczeniu: 2 mies.	dawka inicjująca 400 mg GARA podskórnie (2x200 mg) w pierwszym dniu leczenia, a następnie 5 comiesięcznych dawek po 200 mg podawanych samodzielnie lub przez opiekuna. N=39 • placebo (PLC) – podawane analogicznie jak GARA. N=25	• rozpoznany i potwierdzony laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II (obniżone stężenie lub obniżona aktywność funkcjonalna C1-INH do ≤50% normy, stężenie C4 poniżej dolnej granicy normy); • ≥ 3 napady HAE podczas 3-mies. okresu obserwacji (obserwacja wstępna); • dobrowolne zaprzestanie długookresowej profilaktyki HAE (np. terapia zastępcza C1-INH, androgeny, antyfibrynolityki lub inne leki małocząsteczkowe). Rutynowe profilaktyczne leczenie HAE było zabronione w czasie okresu wstępnego i okresu leczenia; leczenie doraźne były dozwolone zgodnie z planami leczenia pacjenta. Kryteria wykluczenia (wybrane): • jednoczesna diagnoza innych postaci HAE; • planowane duże operacje chirurgiczne, stosowanie przeciwciał monoklonalnych w okresie 3 mies. przed okresem wstępnym badania, stosowanie garadacymabu lub estrogenów.	Drugorzędowe (wybrane): • liczba pacjentów bez napadów HAE; • odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na terapię wg SGART[9]; • redukcja liczby napadów HAE; • bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, w tym AEs, SAE i AEs specjalnego znaczenia (wstrząs anafilaktyczny, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia); • jakość życia.
OLE NCT04739059 (Reshef 2024) Źródło finansowania: CSL Behring	**Liczba ośrodków**: międzynarodowe (USA, Kanada, Niemcy, Węgry, Izrael, Japonia, Niderlandy), wieloośrodkowe (w tym 11/44 ośrodków europejskich); **Randomizacja**: brak; **Zaślepienie**: brak; **Hipoteza badawcza**: opisowa: *Długoterminowe stosowanie garadacymabu raz w miesiącu wiąże się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz utrzymywaniem się skuteczności w zapobieganiu napadom HAE*; **Okres obserwacji**: • obserwacja wstępna (dot. nowych pacjentów): 1-2 mies. • okres leczenia: 12 mies. • obserwacja po leczeniu: ok. 2 mies.	• garadacymab (badanie jednoramienne) N=161, w tym 10 osób w wieku 12-17 lat	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 12 lat; • klinicznie potwierdzony C1-INH HAE; • ≥ 3 napady HAE w okresie 3-mies. przed włączeniem do badania; • nowi pacjenci (niebiorący wcześniej udziału w badaniu VANGUARD): uczestnictwo we wstępnej obserwacji (ang. r*un-in-period*); • ≥ 1 napad HAE w okresie 1-mies. wstępnej obserwacji. Kryteria wykluczenia (wybrane): • jednoczesna diagnoza innych postaci HAE; • stosowanie produktów C1-INH, androgenów, leków przeciwfibrynolitycznych lub innych leków zawierających małe cząsteczki w ramach rutynowej profilaktyki napadów HAE ≥ 2 tyg. przed pierwszym dniem okresu wstępnego; • stosowanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak lanadelumab na 3 mies. przed udziałem w badaniu; • ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży.	Pierwszorzędowy: • częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) Drugorzędowe (wybrane): • bezpieczeństwo i tolerancja leczenia; • częstość napadów HAE; • redukcja liczby napadów HAE; • jakość życia.

[9] Globalna Ocena Odpowiedzi na Leczenie dokonana przez pacjenta (ang. *Subject Global Assessment of Response to Therapy*)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla komparatorów				
HELP NCT02586805 (Banerji 2018) Źródło finansowania: Dyax Corp	**Liczba ośrodków**: międzynarodowe (USA, Kanada, Niemcy, Włochy, Jordania, Puerto Rico, Wielka Brytania), wieloośrodkowe (w tym 5/41 europejskich); **Randomizacja**: 2:2:2:3; **Zaślepienie**: podwójne; **Hipoteza badawcza**: *superiority*; **Okres obserwacji**: • okres wstępny: 4 tyg. • okres leczenia: 26 tyg. • późniejsza ocena bezpieczeństwa: 8 tyg.	• lanadelumab (LAN): 150 mg podawany co 4 tyg. (Q4W); • LAN: 300 mg Q4W; • LAN 300 mg podawany co 2 tyg. (Q2W); • placebo (PLC)	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 12 lat; • rozpoznany HAE typu I lub II, potwierdzony laboratoryjnie; • spełnienie ≥1 z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego napadu HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy; • ≥ 1 napad HAE potwierdzony przez badacza w ciągu 4 tyg. okresu wprowadzającego Kryteria wykluczenia (wybrane): • jednoczesna diagnoza innych postaci HAE; • nieprawidłowości w czynności wątroby; • stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki); • aktywne leczenie profilaktyczne HAE (np. inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; • ciężkie lub niestabilne choroby współistniejące, zakłócające ocenę bezpieczeństwa lub *compliance*; • ciąża lub karmienie piersią.	Pierwszorzędowy: • liczna napadów HAE Drugorzędowe (wybrane): • stosowanie leczenia ratunkowego; • liczba napadów o umiarkowanym / ciężkim nasileniu; • odpowiedź na leczenie: zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in ≥ 50%, ≥ 70%, ≥ 90%; • odsetek pacjentów bez napadów; • nasilenie napadów HAE.
APeX-2 NCT03485911 (Zuraw 2021) Źródło finansowania: BioCryst Pharmaceuticals, Inc.	**Liczba ośrodków**: międzynarodowe (USA, Austria, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry Północna Macedonia, Rumunia, Hiszpania i Wielka Brytania), wieloośrodkowe (w tym 17/47 europejskich); **Randomizacja**: 1:1:1 do grup: berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg lub placebo; randomizacja stratyfikowana według wyjściowej częstości napadów HAE: ≥ 2 vs < 2 napady/mies.; **Zaślepienie**: podwójne; **Hipoteza badawcza**: *superiority*; **Okres obserwacji**: 24 tyg.	• berotralstat: 110 mg podawane doustnie raz dziennie N=41 • berotralstat: 150 mg podawane doustnie raz dziennie N=40 • PLC podawane raz dziennie N=40	Kryteria włączenia: • klinicznie potwierdzony typ I lub II HAE, • C1-INH <50% oraz C4 poniżej dolnej granicy normy • ≥ 12 lat w USA i Kanadzie oraz ≥ 18 lat w Europie; • ≥ 2 odrębne, potwierdzone przez badacza napady HAE w pierwszych 56 dniach okresu run-in (napady wymagające leczenia lub powodujące ograniczenie funkcjonowania); • dostęp do ≥ 1 zatwierdzonego leczenia doraźnego napadów HAE. Kryteria wykluczenia (wybrane): • stosowanie profilaktyki androgenowej lub kwasu traneksamowego w ciągu 28 dni przed screeningiem; • stosowanie profilaktyki C1-INH w ciągu 14 dni przed screeningiem; • ciąża, karmienie piersią.	Pierwszorzędowy: • częstość potwierdzonych przez badacza napadów HAE podczas 24-tyg. okresu leczenia Drugorzędowe (wybrane): • zmiana w jakości życia; • liczba i odsetek dni z objawami obrzęku naczynioruchowego; • bezpieczeństwo, w tym TEAE, SAE związane z leczeniem; • osiągnięcie ≥ 50%, ≥ 70% lub ≥ 90% redukcji częstości napadów względem wartości wyjściowej.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5., 6.1.1., 6.2.1. i 7.1.1 AKL Wnioskodawcy oraz rozdziale 2.5.1. w przekazanych uzupełnieniach względem wymagań minimalnych.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.2. AKL Wnioskodawcy oraz 2.6.3. w przekazanych uzupełnieniach względem minimalnych wymagań.

4.1.1.2. Ocena badań

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji potwierdziło ww. wnioski.

Jakość badań klinicznych z randomizacją była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration (Rob2), natomiast nierandomizowane badania interwencyjne (ang. *non-randomised studies of interventions*) oceniano za pomocą narzędzia ROBINS-I. Badania VANGUARD, HELP i APeX-2 Wnioskodawca ocenił jako badania z niskim ryzykiem błędu. W odniesieniu do badania OLE Wnioskodawca wskazał: „ocena jakości badania wg ROBINS-I wskazuje na ogólnie wysokie ryzyko stronniczości publikacyjnej, głównie z powodu bardzo wysokiego ryzyka wpływu czynników zakłócających oraz poważnego ryzyka błędu w doborze uczestników".

Wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 – Wnioskodawca przegląd Walsh 2025 NMA ocenił jako publikacją o umiarkowanej wiarygodności wskazując na brak formalnej oceny stronniczości publikacyjnej i brak jasnego opisu podwójnej selekcji/ekstrakcji.

Według analityków Agencji badania zostały ocenione przez Wnioskodawcę prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (na podst. rozdz. 10. AKL Wnioskodawcy oraz rozdz. 2.8. w przekazanych uzupełnieniach względem wymagań minimalnych):

- „Brak badań *head-to-head*, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo garadacymabu i lanadelumabu spowodowało konieczność wnioskowania na podstawie wykonanej analizy pośredniej. Jej wyniki opierają się na dopasowaniu populacji z badań VANGUARD i badania fazy II garadacymabu do populacji badania HELP z lanadelumabem, co zawsze wiąże się z ryzykiem resztkowej niekontrolowanej heterogeniczności i wpływem czynników zakłócających:" długości okresu leczenia, schematach dawkowania i minimalnej wyjściowej częstości napadów;
- „Brak jest też porównania bezpieczeństwa między terapiami, analiza MAIC koncentruje się na skuteczności i jakości życia";
- Ograniczenia badania VANGUARD:
  - „Niewielka liczebność próby (N=64), typowa dla choroby rzadkiej, ale ograniczająca precyzję szacunków, zwłaszcza w odniesieniu do rzadkich działań niepożądanych (np. ciężkie krwawienia, incydenty zakrzepowo-zatorowe)";
  - „Selekcja chorych z większą aktywnością choroby (wymóg ≥3 napadów w ciągu 3 miesięcy przed badaniem) co ogranicza możliwość ekstrapolacji na pacjentów z łagodniejszym przebiegiem HAE";
  - „Niewielki odsetek uczestników poniżej 18 r.ż. (n=6)".
- Ograniczenia badania HELP:
  - „Niewielka liczebność próby: N=125 randomizowane na cztery ramiona, z czego 97 pacjentów zostało włączonych do niniejszej analizy (Q2W, Q4W oraz placebo), a tylko 27 otrzymywało dawkowanie typowe dla większości pacjentów, wskazane w ChPL oraz programie lekowym, tj. Q2W";
  - „Niewielki odsetek uczestników poniżej 18 r.ż. (w ramionach rozpatrywanych w niniejszej analizie n=9)";
  - „Liczba napadów w roku poprzedzającym badanie była oparta na pamięci pacjentów i nie była potwierdzana przez badaczy, co obniża wiarygodność tych danych i utrudnia interpretację porównania wyników z okresu wstępnego vs. rok przed badaniem";
- „Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanego badania bezpośrednio porównującego garadacymab z berotralstatem. Wnioskowanie oparto na porównaniach pośrednich, których wiarygodność zależy od podobieństwa badań VANGUARD i APeX-2 Part 1 oraz spełnienia założenia przechodniości";

- „Każda z gałęzi skorygowanego porównania pośredniego była oparta na pojedynczym badaniu klinicznym. Badania różniły się niektórymi kryteriami kwalifikacji pacjentów i napadów, długością okresu obserwacji oraz metodami statystycznymi zastosowanymi do oszacowania częstości napadów";
- „Porównanie metodą Buchera przeprowadzono wyłącznie dla miesięcznej częstości napadów HAE. Dla pozostałych punktów końcowych wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej, opartej na zagregowanych danych z badań, co ogranicza możliwość skorygowania różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów";
- „(…) uwzględnienie w metaanalizie sieciowej badania APeX-J, które nie spełniało przyjętego w niniejszym uzupełnieniu kryterium minimalnej liczebności badania pierwotnego (N=19). Ponadto badanie przeprowadzono wyłącznie w populacji japońskiej, co może ograniczać możliwość przeniesienia jego wyników na populację docelową analizy. Niewielka liczebność badania wiąże się z ograniczoną precyzją oszacowania efektu. Ze względu na brak analizy wrażliwości z wyłączeniem APeX-J nie można jednoznacznie określić wpływu tego badania na wyniki porównań dotyczących berotralstatu w NMA";
- „Wyniki rankingów p-best i SUCRA nie stanowią samodzielnego dowodu przewagi klinicznej i powinny być interpretowane łącznie z wynikami porównań parami oraz ich przedziałami wiarygodności".

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- do badania VANGUARD (garadacymab vs placebo) włączani byli pacjenci, którzy w okresie 3-mies. obserwacji doświadczyli co najmniej 3 napadów HAE, bez określenia ich ciężkości. Natomiast zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia garadacymabem kwalifikowani będą pacjenci z udokumentowanymi częstymi ciężkimi atakami HAE: „minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy". W badaniu VANGUARD nie przedstawiono osobno wyników dla subpopulacji pacjentów z częstymi ciężkimi atakami HAE wymagającymi zastosowania leków ratunkowych;
- spośród 161 pacjentów włączonych do badania OLE, 21 uczestników otrzymywało placebo w badaniu VANGUARD. Zgodnie z publikacjami dotyczącymi badania OLE pacjenci ci nie otrzymali dawki nasycającej garadacymabu (400 mg), lecz rozpoczęli leczenie od dawki 200 mg. Takie dawkowanie jest niezgodne z zapisami ChPL. Nie przedstawiono odrębnej analizy wyników z wyłączeniem tej populacji;
- w badaniu HELP nie stosowano schematu dawkowania zgodnego z ChPL dla ramienia Q4W (rozpoczęcie od Q2W z późniejszym przejściem na Q4W po uzyskaniu kontroli choroby). W związku z tym wyniki dla ramienia lanadelumab Q4W nie odzwierciedlają rzeczywistej skuteczności tego schematu w praktyce klinicznej. Z tego względu porównanie garadacymabu z lanadelumabem Q4W w analizie NMA, jako podstawa do podejmowania decyzji terapeutycznych, jest obarczone znaczną niepewnością;
- według planu analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP), zawartej w protokole badania HELP, jako dzień bez napadu uznawano dni, w których obrzęk się pojawił, ale trwał krócej iż 8 godzin. W dostępnych źródłach dot. badania VANGUARD brak takiego zapisu. Różnice w sformułowaniu kryterium „dzień bez ataku" powodują niepewność porównania obu badań w zakresie punktu końcowego „liczba pacjentów bez napadów HAE";
- w analizie NMA (Walsh 2025 NMA) połączono wyniki garadacymabu z 12-tygodniowego badania II fazy z danymi z 6-miesięcznego badania III fazy VANGUARD i porównano je z danymi z 6-miesięcznego badania III fazy HELP dot. lanadelumabu. Takie zestawienie przemawia na korzyść garadacymabu w przypadku punktów końcowych nienormalizowanych czasowo, takich jak odsetek pacjentów bez nawrotów choroby oraz zdarzenia niepożądane, ponieważ im dłużej pacjent uczestniczy w badaniu, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia u niego zdarzenia;
- autorzy NMA oparli wnioski wyłącznie na modelu z efektami stałymi (ang. *fixed-effects)*, mimo że model z efektami losowymi (ang. *random-effects)* lepiej dopasowywał się do danych. W wynikach modelu z efektami losowymi nie wykazano istotnych różnic między garadacymabem a lanadelumabem (Q2W lub Q4W) dla żadnego punktu końcowego. Jedyna istotna różnica w modelu z efektami stałymi dotyczyła liczby umiarkowanych lub ciężkich napadów, jednak porównanie to jest ograniczone, ponieważ definicje nasilenia napadów różniły się między badaniami VANGUARD i HELP. W rezultacie podobne napady mogły być klasyfikowane odmiennie, co podważa porównywalność wyników między badaniami;

- autorzy NMA uznali garadacymab za najskuteczniejszą terapię na podstawie rankingów p-best i SUCRA, mimo że nie wykazano istotnych różnic względem lanadelumabu, a liczba napadów w badaniach VANGUARD i HELP była bardzo podobna;
- sponsorem zarówno analizy MAIC (Walsh 2025 MAIC) i przeglądu systematycznego Walsh 2025 NMA był podmiot odpowiedzialny leku Andembry (garadacymab) – CSL Behring.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników wskazane przez Wnioskodawcę (na podst. rozdz. 10. AKL Wnioskodawcy oraz rozdz. 2.8. w przekazanych uzupełnieniach względem minimalnych wymagań):

- nie wskazano.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w tabeli nr 84. w AKL Wnioskodawcy błędnie przedstawiono wyniki dotyczące średniej miesięcznej liczby napadów HAE – poza wynikami dla porównania garadacymabu z lanadelumabem podawanym co 2 tygodnie, zaprezentowano również wyniki dla porównania garadacymabu z lanadelumabem podawanym co 4 tygodnie opisując je jako wyniki „Garadacymab QM vs. lanadelumab Q2W";
- w tabeli nr 85. W AKL Wnioskodawcy błędnie zaimplementowano dolną granicę przedziału ufności dla wyniku porównania GARA QM vs LAN Q2W w analizie w pełni dopasowanej.

Powyższe ograniczenia nie wpływają na wnioskowanie z przeprowadzonej analizy klinicznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił zarówno wyniki badań pierwotnych, tj. porównujących garadacymab względem placebo oraz lanadelumab z placebo, a także (w ramach przekazanych uzupełnień) porównanie berotralstatu z placebo. Ze względu na fakt, iż komparatorami dla wnioskowanej technologii są refundowane ze środków publicznych lanadelumab i berotralstat (aktualnie obowiązujący program lekowy B.122), w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki porównań pośrednich: garadacymab vs lanadelumab oraz garadacymab vs berotralstat. Wyniki badań pierwotnych znajdują się w rozdz. 6.1. i 6.2. w AKL Wnioskodawcy oraz rozdz. 2.5.1. i 2.5.2. w dokumencie Wnioskodawcy z przekazanymi uzupełnieniami względem minimalnych wymagań.

Dodatkowo, w ramach niniejszej AWA przedstawiono skrótowo wyniki długoterminowe dla garadacymabu z badania OLE oraz z publikacji Craig 2026.

Garadacymab vs lanadelumab[10]

Średnia miesięczna liczba napadów HAE

Częstość napadów u pacjentów otrzymujących garadacymab była IS niższa niż u pacjentów otrzymujących lanadelumab co 4 tygodnie. Wyniki dla porównania wnioskowanej technologii z lanadelumabem stosowanym co 2 tygodnie były nieistotne statystycznie.

[10] W badaniu HELP pacjenci przydzieleni do LAN zostali zrandomizowani do schematów dawkowania: 300 mg co 4 tygodnie (Q4W) i 300 mg co 2 tygodnie (Q2W), stosując przydzielony schemat od początku udziału w badaniu. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL LAN: „Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała".

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie MAIC: GARA vs LAN, średnia liczba napadów HAE [Walsh 2025 MAIC]

Porównanie	Typ analizy	Średnia miesięczna liczba napadów HAE IRR (95% CI)
GARA QM vs LAN Q2W	niedopasowana	0,48 (0,20; 1,18)
	w pełni dopasowana	0,55 (0,22; 1,37)
GARA QM vs LAN Q4W	niedopasowana	**0,23 (0,11; 0,50)**
	w pełni dopasowana	**0,29 (0,13; 0,63)**

IRR – iloraz częstości napadów (ang. *incidence rate ratio*); QM – raz w miesiącu; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co cztery tygodnie

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszowej były spójne z wynikami analizy podstawowej (szczegóły przedstawiono na rys. 32. i 37. w AKL Wnioskodawcy).

Brak ataków HAE w trakcie badania

Należy zwrócić uwagę na różnice w definiowaniu braku napadów HAE w badaniach dotyczących porównywanych interwencji: w badaniu dla lanadelumabu (badanie HELP) jako dzień bez napadu uznawano dni, w których obrzęk się pojawił, ale trwał krócej niż 8 godzin. W badaniu VANGUARD brak takiego zapisu w dostępnych źródłach (nie obejmują one protokołu badania).

Ze względu na fakt, iż w badaniach porównujących garadacymab z placebo w ramionach PLC podczas trwania badania u wszystkich pacjentów wystąpił co najmniej jeden atak HAE – do oceny prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów HAE zastosowano niezakotwiczoną analizę MAIC.

Pacjenci otrzymujący garadacymab mieli IS większe prawdopodobieństwo pozostania bez napadów niż pacjenci otrzymujący lanadelumab co 4 tygodnie. Różnice dla porównania garadacymabu z lanadelumabem stosowanym co 2 tygodnie były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie MAIC (analiza niezakotwiczona): GARA vs LAN, prawdopodobieństwo stanu wolnego od ataków HAE [Walsh 2025 MAIC]

Porównanie	Typ analizy	Prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów HAE HR (95% CI)
GARA QM vs LAN Q2W	niedopasowana	1,98 (1,00; 3,93)
	w pełni dopasowana	1,93 (0,92; 4,03)
GARA QM vs LAN Q4W	niedopasowana	**3,13 (1,47; 6,67)**
	w pełni dopasowana	**3,25 (1,45; 7,29)**

HR - iloraz hazardów (hazard ratio); QM – raz w miesiącu; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co cztery tygodnie

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszowej były spójne z wynikami analizy podstawowej (szczegóły przedstawiono na rys. 33. i 38. w AKL Wnioskodawcy).

Napady HAE wymagające leczenia doraźnego

U pacjentów otrzymujących garadacymab częstość występowania napadów wymagających leczenia doraźnego była IS niższa niż u pacjentów otrzymujących terapię lanadelumabem co 4 tygodnie. Różnice między terapiami w przypadku lanadelumabu podawanego co dwa tygodnie były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie MAIC: GARA vs LAN, ryzyko napadów HAE wymagających leczenia doraźnego [Walsh 2025 MAIC]

Porównanie	Typ analizy	Ryzyko napadów HAE wymagających leczenia doraźnego IRR (95% CI)
GARA QM vs LAN Q2W	niedopasowana	0,44 (0,17; 1,13)
	w pełni dopasowana	0,52 (0,20; 1,35)
GARA QM vs LAN Q4W	niedopasowana	**0,22 (0,09; 0,51)**
	w pełni dopasowana	**0,29 (0,13; 0,66)**

IRR - iloraz częstości napadów (ang. *incidence rate ratio*); QM – raz w miesiącu; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co cztery tygodnie

Wyniki jednego z testowanych scenariuszy dla porównania garadacymabu z lanadelumabem stosowanym co 2 tygodnie (dla średniej miesięcznej liczby ataków HAE w okresie wstępnym) wykazały istotne statystycznie różnice przemawiające na korzyść garadacymabu. Natomiast pozostałe wyniki analizy scenariuszowej dla porównania względem lanadelumabu zarówno podawanego co 2 i co 4 tygodnie były spójne z wynikami analizy podstawowej (tj. garadacymab vs lanadelumab Q2W: brak różnic istotnych statystycznie; garadacymab vs lanadelumab Q4W: różnice istotne statystycznie) – szczegóły przedstawiono na rys. 34. i 39. w AKL Wnioskodawcy.

Średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim

Częstość występowania umiarkowanych i ciężkich napadów HAE była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów stosujących garadacymab niż u pacjentów otrzymujących lanadelumab zarówno podawany co 2 i co 4 tygodnie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie MAIC: GARA vs LAN, średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim [Walsh 2025 MAIC]

Porównanie	Typ analizy	Średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim IRR (95% CI)
GARA QM vs LAN Q2W	niedopasowana	**0,26 (0,08; 0,83)**
	w pełni dopasowana	**0,25 (0,07; 0,84)**
GARA QM vs LAN Q4W	niedopasowana	**0,16 (0,06; 0,48)**
	w pełni dopasowana	**0,15 (0,05; 0,49)**

IRR - iloraz częstości napadów (ang. *incidence rate ratio*); QM – raz w miesiącu; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co cztery tygodnie

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszowej były spójne z wynikami analizy podstawowej (szczegóły przedstawiono na rys. 35. i 40. w AKL Wnioskodawcy).

Jakość życia – zmiana w wyniku AE-QoL

Do przeprowadzenia porównania garadacymabu z lanadelumabem w zakresie zmiany wyniku AE-QoL dla wnioskowanej technologii dostępne były dane wyłącznie z badania VANGUARD.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na poprawę jakości życia mierzoną według kwestionariusza AE-QoL wśród pacjentów stosujących garadacymab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących lanadelumab (zarówno co 2 i co 4 tygodnie), przy czym istotność statystyczną uzyskały jedynie wyniki analizy w pełni dopasowanej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie MAIC: GARA vs LAN, zmiana w wyniku AE-QoL [Walsh 2025 MAIC]

Porównanie	Typ analizy	Zmiana w wyniku AE-QoL MD (95% CI)
GARA QM vs LAN Q2W	niedopasowana	-7,69 (-23,41; 8,02)
	w pełni dopasowana	**-17,38 (-33,67; -1,08)**
GARA QM vs LAN Q4W	niedopasowana	-11,60 (-27,24; 4,03)
	w pełni dopasowana	**-21,29 (-37,39; -5,18)**

AE-QoL – specyficzny dla HAE kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Angioedema Quality of Life); MD – średnia różnica (ang. mean difference); QM – raz w miesiącu; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co cztery tygodnie

Wyniki trzech z testowanych scenariuszy (dotyczące masy ciała, wieku i płci) dla porównania garadacymabu z lanadelumabem zarówno stosowanym co 2 i co 4 tygodnie wykazały istotne statystycznie różnice przemawiające na korzyść garadacymabu. Natomiast pozostałe wyniki analizy scenariuszowej (zarówno dla porównania względem lanadelumabu stosowanego co 2 i co 4 tygodnie) nie osiągnęły istotności statystycznej (szczegóły przedstawiono na rys. 36. i 41. w AKL Wnioskodawcy).

Garadacymab vs berotralstat

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera wskazują, iż stosowanie garadacymabu wiązało się z około 80% niższą miesięczną częstością napadów HAE niż stosowanie berotralstatu, a oszacowana różnica jest istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie: GARA vs BER, redukcja miesięcznej częstości napadów HAE [VANGUARD, APeX-2]

Parametr	RR (95% CI)	
	GARA vs PLC	BER 150 mg vs PLC
Częstość napadów HAE	0,11* (0,05; 0,24)	0,56 (0,41; 0,77)
Redukcja miesięcznej częstości napadów HAE GARA vs BER 150 mg	**0,20 (0,08; 0,46)**	

RR - ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
* przeliczone z redukcji częstości napadów, która wynosiła 89% (95% CI: 76; 95)

Walsh 2025 NMA – przegląd systematyczny

W porównaniu z placebo, wszystkie oceniane terapie (w tym garadacymab, lanadelumab i berotralstat) istotnie statystycznie zmniejszały częstość napadów HAE w ciągu miesiąca – szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1. w AKL Wnioskodawcy (Rysunek 1.) i rozdz. 2.6.1. uzupełnienia względem wymagań minimalnych (Rysunek 5.). Pozostałe wyniki dla porównania garadacymabu, lanadelumabu i berotralstatu względem placebo, zaczerpnięte z publikacji Walsh 2025 NMA, przedstawiono w rozdz. 4.1. w AKL Wnioskodawcy i rozdz. 2.6.1. uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

Wyniki NMA (publikacja Walsh 2025 NMA) wskazują:

- terapia garadacymabem przyczyniała się do istotnie statystycznie mniejszej ilości napadów HAE w porównaniu ze stosowaniem lanadelumabu podawanym co 4 tygodnie i berotralstatu, natomiast różnice dla porównania garadacymabu z lanadelumabem podawanym co 2 tygodnie nie osiągnęły istotności statystycznej;
- brak istotnych statystycznie różnić między wnioskowaną technologią a lanadelumabem (zarówno podawanym co 2 i co 4 tygodnie) oraz berotralstatem w zakresie odsetka pacjentów wolnych od ataków HAE;
- terapia garadacymabem przyczyniała się do istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w porównaniu do lanadelumabu podawanego co 4 tygodnie oraz w porównaniu do berotralstatu, natomiast dla porównania garadacymab vs lanadelumab podawany co 2 tygodnie wyniki NMA nie uzyskały istotności statystycznej;

- garadacymab wiązał się z istotnie statystycznie mniejszą miesięczną częstością napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim niż lanadelumab stosowany zarówno co 2 i co 4 tygodnie, a także w porównaniu z berotralstatem;
- porównania względne wykazały istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości życia dla garadacymabu w porównaniu z berotralstatem, natomiast wyniki porównania z lanadelumabem (niezależnie od dawkowania) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – NMA: GARA vs LAN, GARA vs BER [Walsh 2025 NMA]

Parametr	GARA vs LAN Q2W	GARA vs LAN Q4W	GARA vs BER
Średnia miesięczna liczba napadów HAE [RR (95% CrI)]	0,88 (0,58; 1,32)	**0,43 (0,30; 0,60)**	**0,18 (0,14; 0,24)**
Odsetek pacjentów wolnych od ataków HAE [HR (95% CrI)]	1,65 (0,09; 28,92)	2,63 (0,15; 46,03)	19,33 (0,85; 457,6)
Średnia miesięczna liczba napadów HAE wymagających leczenia doraźnego [RR (95% CrI)]	0,82 (0,52; 1,30)	**0,41 (0,28; 0,59)**	**0,17 (0,13; 0,23)**
Miesięczna liczba napadów HAE o natężeniu umiarkowanym i silnym [RR (95% CrI)]	**0,50 (0,30; 0,85)**	**0,31 (0,19; 0,49)**	**0,12 (0,08; 0,17)**
Poprawa jakości życia [MD (95% CrI)]	-7,66 (-21,34; 6,05)	-11,6 (-25,16; 2,00)	**-17,28 (-29,75; -4,68)**

Skróty: GARA – garadacymab; LAN – lanadelumab; BER – berotralstat; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*)

OLE

W badaniu OLE ocenę skuteczności przeprowadzono u wszystkich włączonych pacjentów. Punkty końcowe dotyczące skuteczności były punktami drugorzędowymi. Mediana czasu ekspozycji na garadacymab w populacji ogólnej wyniosła 13,8 mies. (zakres: 3,0-21,1).

U pacjentów stosujących garadacymab liczba ataków HAE uległa redukcji o 95% (populacja ogólna), a mediana liczby ataków zmniejszyła się o 100% (zarówno w populacji ogólnej i wśród uczestników poprzednich badań, a także nowych pacjentów).

U 98% pacjentów stwierdzono ≥ 50% redukcję liczby miesięcznych ataków HAE, co wg ekspertów ankietowanych przez Agencję jest różnicą istotną klinicznie.

Ponad 93% całej badanej populacji wyraziła duże i bardzo duże zadowolenie z przyjmowanej terapii (w ramach subiektywnej oceny odpowiedzi na terapię wg SGART).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wybrane wyniki analizy skuteczności – analiza długookresowa: GARA [badanie OLE (Reshef 2025)]

Parametr		GARA		
		Ogółem N=161	Uczestnicy poprzednich badań N=92	Nowi pacjenci N=69
Średnia procentowa różnica w liczbie miesięcznych ataków HAE: okres leczenia vs. okres wstępny: % (95% CI)	ogółem	-95 (-97; -93)	-96 (-98; -94)	-93 (-96; -90)
	dzieci	-91,5	–	–
Mediana procentowej różnicy w liczbie miesięcznych ataków HAE: okres leczenia vs. okres wstępny, % (IQR)		-100 (-100; -96)	-100 (-100; -97)	-100 (-100; -92)
Liczba pacjentów osiągających redukcję liczby miesięcznych ataków o: [n (%N)]	≥ 50%	158 (98)	90 (98)	68 (99)
	≥ 70%	151 (94)	88 (96)	63 (91)
	≥ 90%	137 (85)	84 (91)	53 (77)
	100%	96 (60)	58 (63)	38 (55)
Subiektywna ocena odpowiedzi na terapię: liczba pacjentów z wynikiem SGART z oceną „dobrą" i „znakomitą", n (%N)		110/118* (93,2)	58/61* (95,1)	52/57* (91,2)

* Nie wszyscy uczestnicy badania dokonali subiektywnej oceny skuteczności leczenia
IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); SGART - Globalna Ocena Odpowiedzi na Leczenie dokonana przez pacjenta (ang. *Subject Global Assessment of Response to Therapy*)

Pozostałe wyniki skuteczności na podstawie badania OLE zostały przedstawione w rozdz. 7.1.2. w AKL Wnioskodawcy.

Analiza zintegrowana (Craig 2026)

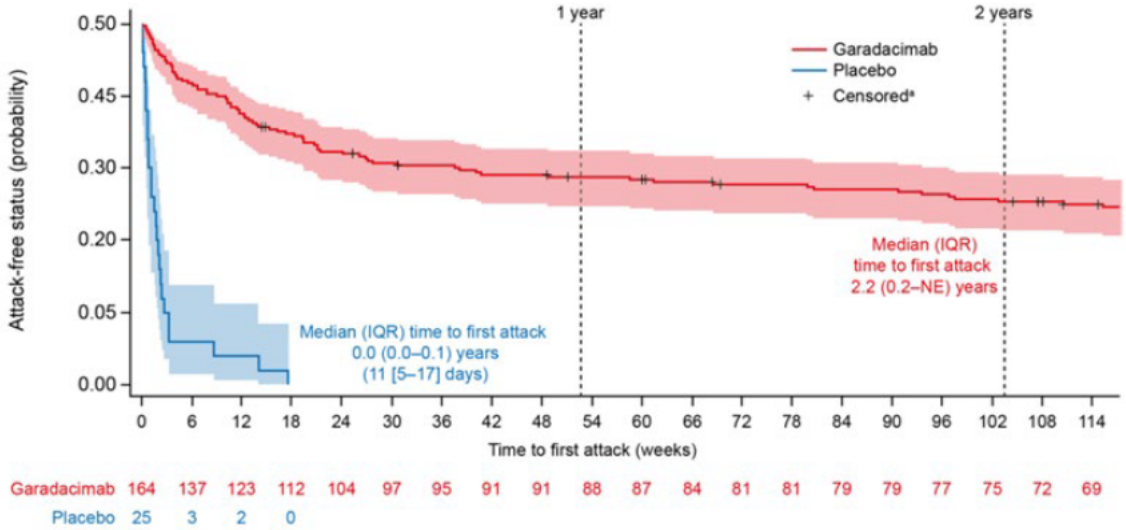
W ramach analizy skuteczności wykazano, iż u 98% pacjentów stosujących garadacymab stwierdzono ≥ 50% spadek częstości napadów HAE, a u 85%: ≥ 90% spadek częstości napadów HAE. W grupie stosującej placebo spadki te raportowano u odpowiednio 33% i 8% pacjentów. Maksymalny okres bez napadów HAE był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących terapię garadacymabem (średnia: 2,2 lata) niż w grupie kontrolnej (średnia: 0,1 lat). Również pierwszy od dnia rozpoczęcie leczenia atak HAE występował później w grupie stosującej garadacymab niż placebo (odpowiednio (mediana): garadacymab: 2,2 lata, placebo: 11 dni). U pacjentów otrzymujących garadacymab średnia miesięczna częstość ataków HAE zmniejszyła się o 95%, a średnio 0,1 ataku wymagało leczenia doraźnego. W grupie kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio: -22% i 1,8.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – analiza zintegrowana trzech badań: GARA vs PLC [Craig 2026]

Parametr		Wynik	
		GARA N=164	PLC N=24
Spadek częstości napadów HAE o [n (%N)	≥ 50%	161 (98,2)	8 (33,3)
	≥ 90%	139 (84,8)	2 (8,3%)
Maksymalny okres bez napadów HAE – średnia [lata (IQR)]		2,2 (1,2-2,6)	0,1 (0,1-0,2)
Mediana czasu do pierwszego ataku od rozpoczęcia leczenia [lata (IQR)]		2,2 (0,2-nie określono*)	0,0 (0,0-0,1)
Średni spadek miesięcznej częstości ataków HAE [% (95% CI)]		-94,9 (-96,7; -9)	-21,6 (-39,2; -3,9)
Średnia liczba ataków HAE wymagająca leczenia doraźnego [n (95% CI)]		0,1 (0,1; 0,2)	1,8 (1,2; 2,4)

*górnej granicy przedziału nie udało się wyznaczyć, ponieważ u zbyt wielu pacjentów do końca obserwacji nie wystąpił napad.
CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*), IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)



Rysunek 1. Czas do wystąpienia pierwszego ataku HAE po pierwszym dniu udziału w badaniu; mediana ekspozycji na garadacymab: 2,5 roku (IQR: 2,4; 2,8) [Craig 2026]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Garadacymab vs lanadelumab

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego MAIC (publikacja Walsh 2025 MAIC) nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa. Również wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego dla garadacymabu z lanadelumabem w zakresie bezpieczeństwa - przedstawiono jedynie wyniki badań pierwotnych porównujących ww. technologie względem placebo: VANGUARD (garadacymab vs PLC) i HELP (lanadelumab vs PLC) – szczegóły przedstawiono odpowiednio w rozdz. 6.1.3. i 6.2.3. w AKL Wnioskodawcy.

Garadacymab vs berotralstat

W ramach przeprowadzonego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera dla garadacymabu względem berotralstatu nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

Walsh 2025 NMA

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnić między wnioskowaną technologią a lanadelumabem (zarówno podawanym co 2 i co 4 tygodnie) oraz berotralstatem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – NMA: TEAEs, GARA vs LAN, GARA vs BER [Walsh 2025 NMA]

Parametr	GARA vs LAN Q2W	GARA vs LAN Q4W	GARA vs BER
TEAEs [HR (95% CrI)]	0,51 (0,21; 1,27)	0,85 (0,37; 1,96)	0,92 (0,41; 2,07)

BER – berotralstat; CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); GARA – garadacymab; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); LAN – lanadelumab; Q2W – co dwa tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*);

OLE

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów z HAE-C1INH (*primary safety analysis set*), zgodnie z założeniami protokołu jako populacji referencyjnej dla analizy bezpieczeństwa. Natomiast drugorzędowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa analizowano w całej populacji badanej.

Zarówno w populacji pacjentów z HAE-C1INH, jak i populacji ogólnej, co najmniej jeden przypadek TEAE stwierdzono u 84% pacjentów. Żaden przypadek TEAE nie doprowadził do zgonu pacjenta, natomiast 1 osoba przerwała terapię garadacymabem z powodu TEAE. Poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 2% pacjentów otrzymujących terapię GARA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa: GARA [badanie OLE (Reshef 2025)]

Parametr		Wynik
Primary safety analysis set; N=159		
Liczba TEAE [n]		524
Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	**liczba pacjentów z ≥1 TEAE [n (%N)]**	133 (83,6)
	liczba TEAE przypadająca na jedno podanie leku [n]	0,23
Secondary Safety Analysis set; N=161		
Liczba TEAE [n]		526
Liczba pacjentów z ≥1 TEAE [n (%N)]		135 (84)
TEAE prowadzące do zgonu [n]		0
TEAE prowadzące do przerwania terapii [n (%N)]		1 (1)
SAE		3 (2)

TEAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*);

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (u ≥ 5% pacjentów) występującymi podczas terapii garadacymabem były: COVID-19 (u 58 z 161 pacjentów (36%)), zapalenie nosogardzieli (27/161 (17%)), reakcje w miejscu podania ogółem (19/161 (12%)), zaczerwienienie w miejscu podania (11/161 (7%)), grypa (11/161 (7%)), ból głowy (10/161 (6%)) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (9/161 (6%)).

Długoterminowy profil bezpieczeństwa garadacymabu okazał się zgodny z wynikami 6-miesięcznego badania VANGUARD.

Oceniana w badaniu OLE immunogenność garadacymabu była niska, przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 1 z 158 pacjentów w 1. dniu badania oraz u 3 z 119 pacjentów (2%) po 12 miesiącach leczenia.

Pozostałe wyniki analizy bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania OLE znajdują się w rozdz. 7.1.3. w AKL Wnioskodawcy.

Analiza zintegrowana (Craig 2026)

Bezpieczeństwo garadacymabu oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GARA. Mediana ekspozycji na garadacymab wyniosła 2,5 roku / 30,4 mies. (zakres: 0,2; 5,5 roku), przy maksymalnej ekspozycji wynoszącej 5,5 roku (66,4 mies.).

Wśród pacjentów stosujących garadacymab u 90% osób wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), a u 25% pacjentów stwierdzone TEAE miały związek z terapią GARA. Żadne z nich nie doprowadziło do zgonu, natomiast 4 pacjentów z powodu TEAE zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 6% pacjentów, jednakże żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – analiza zintegrowana trzech badań: GARA vs PLC [Craig 2026]

Parametr		n (%N)	
		GARA N=172	PLC N=33
Liczba pacjentów z ≥ 1 TEAE		155 (90)	21 (64)
TEAE	**potwierdzony związek ze stosowaniem GARA / PLC**	43 (25)	5 (15)
	łagodne	130 (76)	20 (61)
	umiarkowane	117 (68)	9 (27)
	ciężkie	21 (12)	0
	prowadzące do zgonu	0	0
	prowadzące do przerwania udziału w badaniu	4 (2)	0
SAE		11 (6)	0
Liczba pacjentów z ≥ 1 SAE spowodowanym leczeniem		0	0
Jakiekolwiek AESI *per protocol**		1 (1)	0

* ciężkie krwawienia, incydenty zakrzepowo-zatorowe, ciężka nadwrażliwość, anafilaksja
TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); AESI – zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse event of special interest*)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u pacjentów (u ≥ 5%) stosujących garadacymab były: infekcje i zakażenia pasożytnicze (u 122 pacjentów spośród wszystkich 172 (tj. 71%)), jednakże żadne z nich nie zostało uznane za związane ze stosowaniem garadacymabu. U 62 pacjentów (36%) stwierdzono choroby żołądkowo-jelitowe, reakcje w miejscu podania wystąpiły u 61 pacjentów (36%), ból głowy u 26 osób (15%), natomiast ból stawów u 14 (8%), ból pleców u 13 (8%), a kaszel u 12 pacjentów (7%).

W tabeli poniżej przedstawiono TEAE związane ze stosowaniem garadacymabu.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – analiza zintegrowana trzech badań: TEAE związane ze stosowaniem GARA [Craig 2026]

Parametr		GARA N=172 n (%N): liczba zdarzeń
	ogółem	32 (18.6): 80

Parametr		GARA N=172 n (%N): liczba zdarzeń
Reakcje w miejscu podania	rumień	19 (11): 28
	świąd	6 (3.5): 15
	ból	5 (2.9): 13
	pokrzywka	3 (1.7): 11
	siniak	2 (1.2): 2
	reakcja	3 (1.7): 3
	opuchlizna	2 (1.2): 3
	podrażnienie	1 (0.6): 1
Choroby żołądkowo-jelitowe	ogółem	3 (1.7)
	ból brzucha	2 (1.2)
Ból głowy		5 (2.9)
Ból stawów		1 (0.6)

5. Ocena analizy ekonomicznej

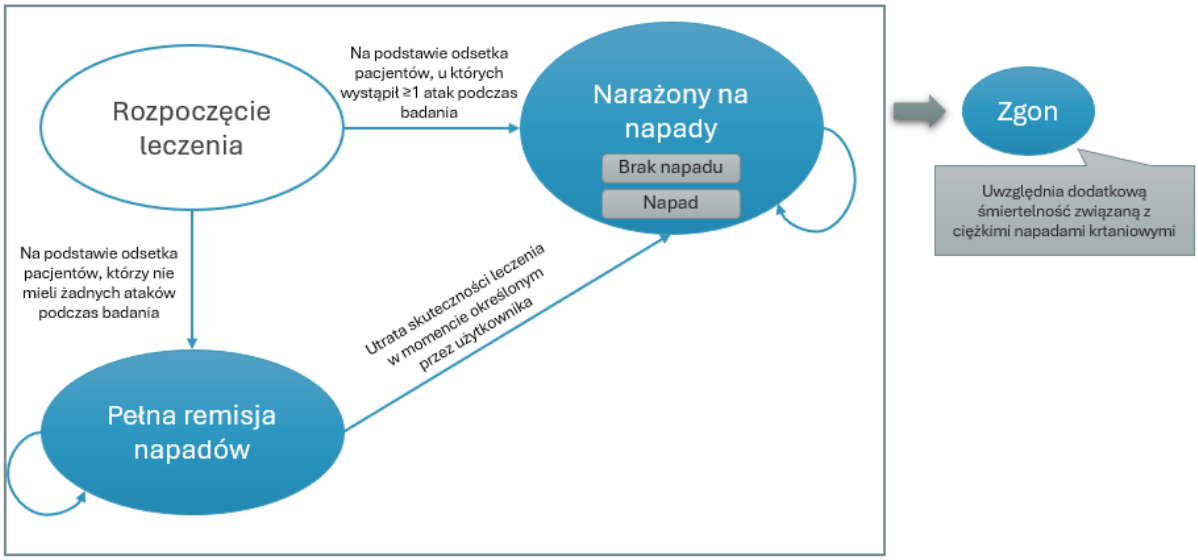
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez Wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności-kosztów porównującą garadacymab z lanadelumabem (Takhzyro) oraz berotralstatem (Orladeyo). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (59-letni). Model Markowa Wnioskodawcy uwzględnia trzy stany zdrowia – „narażony na napady", „pełna remisja napadów" oraz „zgon". Schemat modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Względna skuteczność kliniczna w CUA została określona na podstawie badań VANGUARD, APeX-2 oraz metaanalizy sieciowej Walsh 2025. W przedstawionych analizach uwzględniono koszty leków w leczeniu zapobiegawczym (garadacymabu, lanadelumabu i berotralstatu), koszty kwalifikacji oraz diagnostyki w ramach programu lekowego oraz koszty leczenia doraźnego napadów HAE. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie Nordenfelt 2014.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy

Parametr	Garadacymab	Lanadelumab	Berotralstat
Bez RSS			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]		**10 370 003**	**2 293 224**
Z RSS			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie garadacymabu w porównaniu z lanadelumabem lub berotralstatem wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i jest droższe, oprócz wariantu z RSS dla porównania z berotralstatem, w którym oceniana interwencja jest tańsza. Oszacowany ICUR względem lanadelumabu wyniósł 10,37 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS i z RSS. Z kolei ICUR oszacowany dla porównania z berotralstatem wyniósł 2,29 mln zł bez RSS.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Andembry, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR**. Komparatorem o najniższym współczynniku CUR był lanadelumab. Wnioskodawca przedstawił oszacowania zrównujące koszty porównywanych terapii, jednak jednocześnie uwzględniające różnice w efektach zdrowotnych. Analitycy wykorzystali model Wnioskodawcy do oszacowania poprawionych cen, przy czym założono jednakową skuteczność wszystkich porównywanych terapii (wykorzystano wartości dla lanadelumabu podawanego co dwa tygodnie). Oszacowana cena wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. brak uwzględnienia śmiertelności związanej z wystąpieniem napadów krtaniowych, odsetek pacjentów zmieniających schemat dawkowania lanadelumabu (podania co cztery zamiast co dwa tygodnie; w analizie podstawowej 0%), czy użyteczności stanów zdrowia. .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni w CUA (59-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Techniki analityczne, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

Jako ograniczenia Wnioskodawca wymienia:

- brak badań bezpośrednio porównujących garadacymab z lanadelumabem i berotralstatem,
- brak badań długoterminowych, pozwalających ocenić trwałość efektu terapeutycznego,
- brak danych dot. rzeczywistego stosowania schematów dawkowania lanadelumabu (zgodnie z ChPL u pacjentów, u których ustąpiły napady istnieje możliwość zmniejszenia częstości podań),
- z uwagi na brak danych dotyczących czasu trwania napadów według ich stopnia ciężkości, Wnioskodawca uwzględnił wartości podane przez eksperta klinicznego z Wielkiej Brytanii.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dot. analizowanego problemu decyzyjnego, zatem nie przeprowadził walidacji konwergencji. Podobnie Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Tabela 24. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Parametr	Garadacymab	Lanadelumab	Berotralstat
Bez RSS			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Z RSS			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji stosowanie garadacymabu w porównaniu z lanadelumabem lub berotralstatem [redacted]. Oszacowany ICUR względem lanadelumabu wyniósł [redacted]. Z kolei ICUR oszacowany dla porównania z berotralstatem wyniósł [redacted].

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Andembry, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR**. [redacted]

[redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, który zgodnie z proponowanymi warunkami refundacyjnymi w całości pokrywa koszty związane z refundacją garadacymabu w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)".

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (do obliczeń przyjęto okres od lipca 2026 roku do czerwca 2028 roku)

Struktura modelu

W modelu rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- **Scenariusz istniejący**, czyli kontynuacja w latach 2026 - 2028 stanu obecnego, w którym w ramach leczenia zapobiegawczego HAE w programie lekowym B.122 refundowane są lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro) oraz berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo), natomiast garadacymab nie jest objęty refundacją.
- **Scenariusz nowy** – zakładający refundację garadacymabu (produktu leczniczego Andembry) w ramach programu lekowego B.122 w analizowanym horyzoncie czasowym. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Andembry wpłynie na stopniowe przejmowanie udziałów rynkowych przez garadacymab kosztem lanadelumabu i berotralstatu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową objętą wnioskiem refundacyjnym stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)", tj. pacjenci w wieku 12 lat i starsi z rozpoznanym HAE typu I lub II, u których występuje częste i ciężkie nasilenie choroby, definiowane jako co najmniej 6 napadów wymagających zastosowania leczenia ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Z uwagi na planowane włączenie garadacymabu do istniejącego programu lekowego B.122, w ramach którego finansowane są już technologie o analogicznych kryteriach kwalifikacji (lanadelumab i berotralstat), Wnioskodawca przyjął, że populację docelową stanowią pacjenci aktualnie leczeni w programie. Liczebność populacji wyjściowej oszacowano na 81 chorych leczonych w 2025 r., a następnie prognozowano jej wzrost do [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy. Tak oszacowaną populację podzielono pomiędzy poszczególne technologie refundowane w programie zgodnie z przyjętymi udziałami rynkowymi.

Udziały w rynku

Tabela 25. Przyjęte przez Wnioskodawcę udziały rynkowe dla technologii finansowanych w programie lekowym B.122

Analiza podstawowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
GARADACYMAB	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LANADELUMAB	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza podstawowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
BEROTRALSTAT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Komentarz analityków Agencji: Należy zwrócić uwagę, że liczebność populacji stosującej garadacymab w scenariuszu nowym oszacowano wyłącznie jako efekt przejęcia części udziałów od terapii aktualnie finansowanych w programie lekowym B.122. Jednocześnie opinie ekspertów wskazują, że całkowita liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu może być większa niż liczba chorych aktualnie objętych leczeniem w programie. Może to oznaczać istnienie dodatkowej populacji pacjentów pozostających poza programem, np. z uwagi na nieskuteczność lub nietolerancję dotychczasowej terapii. W konsekwencji wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej może skutkować nie tylko zmianą udziałów rynkowych pomiędzy refundowanymi technologiami, ale również objęcie leczeniem dodatkowej, skumulowanej grupy pacjentów do programu w pierwszym roku refundacji garadacymabu.

Rozwinięcie powyższego komentarza przedstawiono w rozdziale *6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy*.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków w programie lekowym B.122,
- koszty leczenia ratunkowego związanego z występowaniem ataków HAE,
- koszty monitorowania leczenia doraźnego, jak i realizowanego w ramach programu lekowego,
- koszty podania/wydania leków w programie lekowym.

Tabela 26. Ceny leków w programie lekowym B.122 na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 października 2026 r.

Produkt leczniczy	Wielkość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Andembry (garadacymab)	200 mg, 1 wstrzyk.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Takhzyro (lanadelumab)*	300 mg, 1 amp. - strzyk.	49 853,42 zł	53 841,69 zł	56 001,69 zł	56 001,69 zł
	300 mg, 1 wstrzyk.				
Orladeyo (berotralstat)**	150 mg, kaps. twarde, 28 szt.	49 561,00 zł	53 525,88 zł	55 685,88 zł	55 685,88 zł

* Wnioskodawca w modelu dokonał również próby oszacowania rzeczywistej ceny produktu leczniczego Takhzyro na podstawie danych NFZ dotyczących łącznej kwoty refundacji w okresie od kwietnia 2025 r. do marca 2026 r. oraz liczby sprawozdanych opakowań refundowanych w tym samym okresie (koszt oszacowano jako 27 024,35 zł za opakowanie leku). [redacted]

** Wnioskodawca w modelu dokonał również próby oszacowania rzeczywistej ceny produktu leczniczego Orladeyo na podstawie dwóch zidentyfikowanych i rozstrzygniętych postępowań przetargowych dotyczących tego produktu (koszt oszacowano jako 55 497,32 zł za opakowanie leku). [redacted]

Tabela 27. Podsumowanie rocznych kosztów na 1 pacjenta

Kategoria kosztowa	Garadacymab		Lanadelumab		Berotralstat	
	1 rok	kolejne lata	1 rok	kolejne lata	1 rok	kolejne lata
Leki	[redacted]	[redacted]	705 046 zł [redacted]		723 943 zł [redacted]	
Leczenie ratunkowe**	20 350 zł		24 051 zł		114 702 zł	
Monitorowanie PL	701 zł		701 zł		701 zł	
Kwalifikacja PL	632 zł	-	632 zł	-	632 zł	-
Podanie leków PL***	4 154 zł	3 115 zł	5 538 zł	4 154 zł	405 zł	405 zł

* [redacted]

*** Leczenie ratunkowe w modelu obejmuje koszty doraźnego leczenia farmakologicznego oraz koszty dodatkowej opieki medycznej związanej z występowaniem napadów choroby. W przypadku wystąpienia ostrego napadu HAE niezbędne jest niezwłoczne wdrożenie leczenia doraźnego, którego celem jest szybkie przerwanie objawów choroby i zapobieżenie powikłaniom zagrażającym życiu. W Polsce refundowanych jest pięć produktów leczniczych: Icatibant Medical Valley, Ikatybant Ranbaxy, Firazyr, Berinert 500 oraz Berinert 1500 stosowanych w celu przerwania ostrego ataku HAE. Średni ważony koszt jednostkowy leku ratunkowego na podstawie niżej oszacowanych udziałów w modelu oszacowano jako 5 014,30 zł.

** Garadacymab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym jako podwójną dawkę wysycającą w pierwszym dniu terapii a następnie raz w miesiącu, natomiast lanadelumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w miesiącu. Berotralstat jest z kolei stosowany codziennie w postaci doustnej. W modelu uwzględniono cztery wizyty szkoleniowe związane z samodzielnym podawaniem garadacymabu i lanadelumabu oraz wydawanie ich pacjentom w cyklu 1,5-2 miesięcznym, co odpowiada około 6-8 wizytom lekarskim rocznie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***	[redacted]	[redacted]

* Oszacowana przez Wnioskodawcę populacja pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu (tj. pacjenci powyżej 12 r.ż. z nawracającymi napadami HAE typu I lub typu II, min. 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy), stosująca aktualnie lanadelumab w ramach programu lekowego B.122.

** Obecnie produkt leczniczy Andembry nie jest stosowany w Polsce.

*** Populacja oszacowana na podstawie prognozowanych udziałów jakie garadacymab osiągnie w populacji docelowej.

Przedstawione w poniższej tabeli kategorie kosztowe dotyczące garadacymabu, lanadelumabu i berotralstatu zawierają koszt leku, koszt podania, koszt kwalifikacji, koszt monitorowania i koszt napadów HAE.

Koszty technologii alternatywnych (lanadelumabu i berotralstatu) zaprezentowano z uwzględnieniem oszacowanych przez Wnioskodawcę instrumentów dzielenia ryzyka dla tych leków, w celu możliwie bardziej zbliżonego odzwierciedlenia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego już refundowanych leków.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
GARADACYMAB	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

LANADELUMAB				
BEROTRALSTAT				
ŁĄCZNIE				
Scenariusz nowy				
GARADACYMAB				
w tym koszt leku				
LANADELUMAB				
BEROTRALSTAT				
ŁĄCZNIE				
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne				
GARADACYMAB				
w tym koszt leku				
LANADELUMAB				
BEROTRALSTAT				
ŁĄCZNIE	**+6,8 mln zł**	**+17,5 mln zł**		

Oszacowania Wnioskodawcy wykazały, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu garadacymabu w profilaktyce HAE będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego, które w wariancie bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej technologii wyniosą od 6,8 mln zł w I do 17,5 mln zł w II roku analizy. Z kolei w wariancie z RSS, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą od

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmian kluczowych parametrów wejściowych na wyniki analizy wpływu na budżet. Opis scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne			
			I rok		II rok	
			Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny	Relacje pomiędzy danymi dotyczącymi liczby pacjentów I półrocze 2025 vs I półrocze 2024: 1,19	1,09				
Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny		1,28				
Udziały garadacymabu w scenariuszu nowym – wariant minimalny						
Udziały garadacymabu w scenariuszu nowym – wariant maksymalny*						
Badania RWE (średnia)	Odsetek pacjentów zmieniających dawkowanie Takhzyro z Q2W na Q4W: 0%	22%				
Badania RWE (min)		11%				
Badania RWE (max)		47%				

*przyjęte przez Wnioskodawcę wartości w maksymalnym wariancie udziałów garadacymabu są niższe niż w wariancie podstawowym ( ) i nie odpowiadają alternatywnemu założeniu o wzroście udziałów o 20% względem wariantu podstawowego. Przy rzeczywistym wzroście względnym o maksymalne udziały wynosiłyby odpowiednio . Przy uwzględnieniu takiej struktury

udziałów, wydatki płatnika publicznego wynosiłyby wyniosły w I roku i w II roku w wariancie z RSS. Natomiast w wariancie bez RSS wynosiłyby w I roku oraz w II roku.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące udziałów garadacymabu, których obniżenie lub podwyższenie powoduje zmianę kosztów o ok . Istotny wpływ ma również przyjęcie założenia, że 47% pacjentów stosuje lanadelumab w schemacie dawkowania co miesięcznym, co w II roku wariantu z RSS względem analizy podstawowej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Agencja zidentyfikowała niespójność w sposobie kalkulacji kosztów garadacymabu w modelu przedstawionym przez Wnioskodawcę. W arkuszu „Obliczenia", w komórkach D34:D57, przedstawiono miesięczny napływ nowych pacjentów rozpoczynających terapię GARA (wyrażony w wartościach ułamkowych). **Liczba pacjentów uwzględniona w tym mechanizmie jest jednak niższa od liczebności populacji zadeklarowanej przez Wnioskodawcę.** Wnioskodawca założył, że w drugim roku refundacji terapię GARA rozpocznie nowych pacjentów, natomiast pacjentów będzie kontynuować leczenie rozpoczęte w pierwszym roku. W modelu koszt terapii naliczono jednak dla pacjenta rozpoczynającego leczenie w drugim roku, tj. dla liczby niższej o pacjenta względem przyjętego założenia populacyjnego. Niespójność ta prowadzi do zaniżenia naliczania kosztów GARA, a w konsekwencji również wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym. Agencja skorygowała powyższą niespójność poprzez uzupełnienie liczby pacjentów rozpoczynających terapię, uwzględniając ich włączenie do leczenia w 13. miesiącu horyzontu czasowego analizy (początek II roku refundacji). Wprowadzenie korekty spowodowało wzrost modelowanych wydatków płatnika publicznego o dodatkowe +3,2 mln zł w wariancie bez RSS oraz o dodatkowe w wariancie z RSS względem wyników pierwotnych. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że istotny wpływ nawet niewielkich zmian liczebności populacji na wyniki analizy wskazuje, iż zakres analizy wrażliwości przygotowanej przez Wnioskodawcę w odniesieniu do tego parametru jest niewystarczający.
		Wnioskodawca nie zdefiniował prawidłowo całkowitej populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu B.122, ograniczając populację docelową do 81 pacjentów aktualnie leczonych lanadelumabem w programie (dane NFZ wskazują, że BER nie został jeszcze wdrożony do realizacji w programie). Jednocześnie eksperci ankietowani przez Agencję najczęściej wskazywali, że kryteria kwalifikacji do programu może spełniać około 130–160 pacjentów. Sugeruje to, że nie wszyscy pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do leczenia są obecnie objęci terapią w ramach programu lekowego. Nie można wykluczyć, że część chorych pozostaje poza programem z uwagi na ograniczenia związane z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, w tym ich nieskuteczność lub nietolerancję. W takiej sytuacji wprowadzenie nowej technologii mogłoby skutkować **włączeniem do leczenia dodatkowej populacji pacjentów, aktualnie niekorzystających z leczenia lanadelumabem**. Takie założenie znalazło potwierdzenie w opinii prof. dr hab. n. med. Ewy Czarnobilskiej, która wskazała, że „*oceniana technologia mogłaby stanowić alternatywę w potencjalnych przypadkach nieskuteczności lub nietolerancji obecnego leczenia.*" Agencja zwraca przy tym uwagę, że sam Wnioskodawca przywołał szacunki eksperckie wskazujące, że kryteria kwalifikacji do programu może spełniać nawet około 450 pacjentów, jednak nie przedstawił pogłębionej analizy przyczyn różnic pomiędzy tą populacją a znacznie mniejszą liczbą chorych aktualnie leczonych w programie B.122. W związku z powyższym, Agencja przygotowała alternatywny scenariusz BIA, którym poglądowo uwzględniono możliwość zastosowania garadacymabu u pacjentów, którzy od początku funkcjonowania programu lekowego mogli zostać wyłączeni z terapii lanadelumabem z powodu niewystarczającej skuteczności. Do obliczeń wykorzystano wyniki długookresowego badania HELP OLE, w którym 96,6% pacjentów uzyskało co najmniej 50% redukcję częstości ataków HAE, przyjęto zatem, że u pozostałych 3,4% pacjentów leczenie mogło być nieskuteczne. Odsetek pacjentów bez odpowiedzi rozłożono na lata funkcjonowania programu i zastosowano do liczby pacjentów leczonych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/)	Komentarz oceniającego
		lanadelumabem. Na tej podstawie oszacowano, że w I roku refundacji garadacymabu leczenie mogłoby rozpocząć dodatkowo około 5 pacjentów. Agencja podkreśla, iż to oszacowanie miało jedynie charakter poglądowy, mający na celu zbadanie wrażliwości modelu na objęcie leczeniem kilku dodatkowych pacjentów. Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, uwzględnienie 5 dodatkowych pacjentów leczonych garadacymabem od I roku refundacji spowodowałoby zwiększenie wydatków płatnika publicznego względem oszacowań podstawowych o dodatkowe +5,4 mln zł w I roku i +9,0 mln zł w II roku bez uwzględnienia RSS oraz o dodatkowe w I roku i w II roku z uwzględnieniem RSS. Pełne wyniki obliczeń własnych przedstawiono w rozdziale *6.3.2. Obliczenia własne Agencji*.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	Ceny alternatywnych technologii refundowanych w programie lekowym B.122 są zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ. Wnioskodawca zaproponował utworzenie osobnej grupy limitowej dla garadacymabu. Z uwagi na fakt, iż dla każdego produktu leczniczego refundowanego w ramach programu lekowego B.122 (lanadelumab, berotralstat) utworzono dedykowane, oddzielne grupy limitowe – Agencja nie wnosi uwag do założenia Wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Wszyscy eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, że dominującą technologią stosowaną u pacjentów z HAE w ramach programu lekowego B.122 pozostanie lanadelumab, którego udział w rynku nie spadnie poniżej ok. 70%. Garadacymab byłby natomiast w opinii ekspertów stosowany u maksymalnie 30% pacjentów włączanych do programu (wskazywane przez ekspertów udziały wynosiły od 5% do 30%). Prognozy ekspertów wskazują zatem na co do zasady na przejęcie rynku przez garadacymab niż założono w oszacowaniach Wnioskodawcy, zgodnie z którymi udział tej technologii miałby wynieść w I roku refundacji do w drugim roku refundacji. Eksperci zgodnie wskazali również, że udział berotralstatu w populacji docelowej nie przekroczy 5%, głównie ze względu na jego niższą skuteczność. Oszacowanie to jest z kierunkiem prognoz Wnioskodawcy, który przyjął, że udziały berotralstatu będą i w drugim roku scenariusza nowego wyniosą
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	We wszystkich analizach jako technologie alternatywne wskazano lanadelumab i berotralstat, finansowane ze środków publicznych w ramach programu B.122.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**TAK**	Wnioskowana technologia nie jest obecnie dostępna dla pacjentów. Oszacowania Wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów leczonych lanadelumabem w programie lekowym B.122 są zgodne z danymi NFZ, wskazującymi, iż w 2025 r. lanadelumab był stosowany u 81 pacjentów, a do września 2026 r. u 87 pacjentów. Od 1 stycznia 2026 r. refundacją w ramach programu B.122 objęto również berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo), jednak na dzień 10 września 2026 r. nie zidentyfikowano w danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ świadczeń związanych ze stosowaniem tego leku. Tym samym dostępne dane pozostają zgodne z założeniami Wnioskodawcy dotyczącymi braku pacjentów leczonych berotralstatem w analizowanym okresie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**?**	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów modelu, jednakże jak wspomniano wcześniej – za niewystarczający należy uznać przygotowany przez Wnioskodawcę zakres analizy wrażliwości dotyczącej liczebności populacji. Parametry o istotnym wpływie na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale 6.2.2. *Wyniki analizy wrażliwości.*

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet zweryfikowano poprzez ocenę systemowej zasadności przyjętych założeń oraz weryfikację struktury i obliczeń modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. Szczegółowe uwagi i wątpliwości w przedmiotowym zakresie przedstawiono w tabeli powyżej. Pozostałe elementy struktury modelu i założeń Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

Podsumowując, główne źródła niepewności wyników analizy wpływu na budżet dotyczą szacowania populacji docelowej i wrażliwości modelu na ten parametr.

W odniesieniu do parametrów kosztowych należy podkreślić, że Wnioskodawca dokonał próby oszacowania rzeczywistych kosztów technologii alternatywnych uwzględniających RSS. [redacted]

Agencja zwraca również uwagę, że obecnie trwa ocena produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) stosowanego w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach programu lekowego B.122. Z uwagi na wspólną populację docelową, a jednocześnie rzadszy schemat dawkowania (jedno podanie raz na dwa miesiące), donidalorsen może istotnie oddziaływać na przyszłą strukturę udziałów rynkowych terapii stosowanych w leczeniu HAE.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono alternatywne oszacowanie wpływu na budżet z wykorzystaniem modelu Wnioskodawcy, uwzględniając następujące założenia:

- uwzględniono dodatkową populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122, którzy mogą pozostawać poza leczeniem z uwagi na nieskuteczność lub nietolerancję lanadelumabu;
    - liczebność tej populacji poglądowo zaimplementowano w modelu jako 5 pacjentów, przyjmując odsetek nieskuteczności leczenia lanadelumabem na poziomie 3,4% na podstawie wyników badania HELP OLE;

[redacted]

We wszystkich wariantach obliczeń uwzględniono korektę kalkulacji kosztów garadacymabu w modelu Wnioskodawcy.

Tabela 32. Wydatki inkrementalne BIA: obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne				
Wyniki podstawowa Wnioskodawcy	+6,8 mln zł	+17,5 mln zł	[redacted]	[redacted]
Wyniki alternatywne AOTMiT (dodatkowa populacja)	+12,2 mln zł	+26,6 mln zł	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wnioskodawca zaproponował objęcie garadacymabu finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)", w którym obecnie finansowane są lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro) oraz berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo).

Uwagi analityków Agencji do projektu programu lekowego B.122:

- Projekt programu lekowego różni się od obowiązującego brakiem zapisów dotyczących zasad zmiany terapii. W obowiązującym programie wskazano dopuszczalne ścieżek zmiany terapii pomiędzy poszczególnymi lekami. Natomiast w projekcie programu brak opisu procedury zmiany leczenia. W konsekwencji proponowane zapisy są mniej precyzyjne niż obecnie obowiązujące regulacje, co może prowadzić do niejednolitej interpretacji zasad postępowania oraz wątpliwości dotyczących sposobu podejmowania decyzji o zmianie terapii w praktyce klinicznej.
- Obecne zapisy programu nie precyzują, czy w przypadku nieskuteczności, utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych po zmianie leczenia możliwy jest powrót do wcześniej stosowanej terapii. Brak jednoznacznych regulacji w tym zakresie może prowadzić do niepewności interpretacyjnej dotyczącej dalszego postępowania terapeutycznego.
- Zapisy proponowanego programu (tożsame z aktualnie obowiązującymi dla LAN i BER) dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z terapii mogą prowadzić do niejednoznacznej interpretacji oraz niejednolitego stosowania kryteriów w poszczególnych ośrodkach. Kryterium wykluczenia opiera się braku redukcji średniej miesięcznej liczby ataków zagrażających życiu o co najmniej 50% po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z okresem 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Jednak kryterium włączenia do programu stanowi występowanie co najmniej 6 ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wymagających zastosowania leczenia ratunkowego. W przebiegu HAE pojęcia „atak ciężki" i „atak zagrażający życiu" nie są tożsame. W konsekwencji możliwa jest sytuacja, w której pacjent zostanie zakwalifikowany do programu na podstawie często występujących ciężkich, lecz niezagrażających życiu ataków, natomiast skuteczność leczenia będzie oceniana w odniesieniu do innej kategorii zdarzeń klinicznych, tj. ataków zagrażających życiu. Ponadto wg obecnego warunku kwalifikacji, pacjent, który doświadczył jedynie 3 napadów w ciągu 6 miesięcy, ale wszystkich zagrażających życiu – nie spełnia kryterium kwalifikacji do programu. Utrzymanie istniejących zapisów może powodować trudności interpretacyjne przy ocenie spełnienia kryteriów kontynuacji leczenia i stwarzać ryzyko niejednolitej kwalifikacji pacjentów. Udokumentowane użycie leczenia ratunkowego nie stanowi przesłanki pozwalającej na identyfikację ataku jako zagrażającego życiu, ponieważ leczenie ratunkowe (on-demand) jest stosowane w celu przerwania rozpoczętego napadu, niezależnie od stopnia ciężkości. W celu ograniczenia ryzyka rozbieżności interpretacyjnych zasadne wydaje się doprecyzowanie definicji „ciężkiego ataku" oraz „ataku zagrażającego życiu", a także jednoznaczne wskazanie, do której kategorii ataków odnoszą się poszczególne kryteria programu.
- Agencja proponuje dodatkowo dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do projektowanego programu lekowego B.122, zgłoszone przez ekspertów ankietowanych na potrzeby prac nad niniejszą AWA.

Tabela 33. Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez ekspertów

	Uwagi		
Część programu	**prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**	**prof. dr hab. n. med. Radosław Gawlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**	**dr n. med. Tomasz Matuszewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	*„Ujednolicenie kryteriów w B.122. Dopuszczenie chorych z rzadszymi, ale zagrażającymi życiu napadami krtani (np. min. 2 napady krtaniowe przy ogólnej liczbie >=6 napadów / 6 mies.)”.*	*„Uwzględnić kryteria jakościowe zarówno napadów jak i jakości życia”.*	-
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	-	*„Do rozważenia wykorzystanie kryterium uwzgledniające ciężkość i lokalizacje napadów oraz jakość życia AE-QoLtotal score m.in. model niemiecki, czeski, holenderski”.*	*„(…) dotychczasowe zapisy dotyczące możliwości zmiany terapii są prawidłowe i – na podstawie dotychczasowej praktyki – nie prowadzą do nadużywania tej możliwości przez lekarzy. Proponowana zmiana, uzależniająca zmianę terapii od spełnienia kryteriów wyłączenia dla danej terapii oraz od wystąpienia wskazań klinicznych definiowanych jako utrata skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących, prowadzi do nieporozumień. Wymóg potwierdzenia nieskuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących jest trudny do zastosowania.* ***Stwierdzenie nieskuteczności leczenia samo w sobie stanowi kryterium wyłączenia z terapii, a pacjent powinien zakończyć daną terapię. Ponownie zaprzeczamy sobie, gdyż spełnienie warunku „utraty skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących” może być w praktyce niemożliwe”.***
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	-	*„Jak dotychczas”.*	-
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	-	*„Jak dotychczas, ciąża do decyzji prowadzącego. Do rozważenia wykorzystanie kryterium uwzgledniające ciężkość i lokalizacje napadów oraz jakość życia”.*	*„Brak uwag jeśli chodzi o zasady wyłączenia.* *NAWIĄZUJĄC JEDNAK DO ZAPISU BUDZĄCEGO SPRZECZNOŚCI:* ***jednym z kryteriów wyłączenia jest wystąpienie nadwrażliwości na lanadelumab, berotralstat, garadacimab lub substancję pomocniczą. (oraz inne działania niepożądane mogące uniemożliwić stosowanie leku). W takiej sytuacji leczenie danym preparatem powinno zostać zakończone niezależnie od jego skuteczności.*** *Niezrozumiałe jest, dlaczego możliwość zmiany terapii miałaby dodatkowo wymagać wykazania utraty skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących. Czyli chory z przeciwwskazaniem do stosowania leku nie spełniałby formalnych warunków zmiany terapii gdyż lek był skuteczny (czyli zaprzeczamy sami sobie).*

	Uwagi		
Część programu	**prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**	**prof. dr hab. n. med. Radosław Gawlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**	**dr n. med. Tomasz Matuszewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii**
Dawkowanie leków w programie	-	*„Jedynie czynniki ekonomiczne i compliance mogą mieć wpływ na decyzję".*	*Ekspert nie zgłosił uwag do zapisów dot. dawkowania leków. Natomiast odniósł się do kryteriów włączenia wskazując, że „(…) w konsekwencji proponowane zapisy mogą utrudniać lub uniemożliwiać płynną zmianę leczenia właśnie u pacjentów, u których istnieje jednoznaczne wskazanie do odstawienia dotychczasowej terapii czy zmiany leczenia w celu poprawy jej skuteczności". Ekspert proponuje pozostawienie dotychczasowego, prostszego zapisu:* ***„W razie wskazań klinicznych lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym ds. Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie stosowanego leku na inny dostępny w ramach programu, z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji, o ile spełnienie kryteriów kwalifikacji do programu zostało uprzednio potwierdzone."***
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	-	-	-

Prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii, nie zgłosiła uwag do ww. części programu lekowego. Zgłosiła natomiast następującą propozycję zapisu dotyczącego zamiany terapii:

„U pacjenta, u którego dotychczas stosowana terapia pozostaje skuteczna i jest dobrze tolerowana, należy kontynuować dotychczasowe leczenie. Zmiana dotychczas stosowanego leku na inny lek dostępny w ramach programu może nastąpić w przypadku:

1. *utraty skuteczności leczenia, potwierdzonej podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących w okresie 6 miesięcy, albo*
2. *wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację dotychczasowej terapii.*

Decyzja o zmianie terapii jest każdorazowo podejmowana przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z Zespołem Koordynującym do spraw Chorób Ultrarzadkich, na podstawie indywidualnej oceny stanu klinicznego pacjenta oraz po udokumentowaniu przesłanki uzasadniającej zmianę leczenia. Zmiana terapii może zostać przeprowadzona z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, pod warunkiem spełnienia kryteriów umożliwiających zastosowanie nowo wybranego leku. W przypadku gdy terapia zastosowana po zmianie okaże się nieskuteczna, nastąpi utrata jej skuteczności lub wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację, możliwa jest kolejna zmiana leczenia, obejmująca ***powrót do wcześniej stosowanego leku lub zastosowanie innego leku dostępnego w ramach programu****, o ile wybrana terapia jest zasadna i bezpieczna z punktu widzenia indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta”*.

Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii, również nie wniósł uwag do wymienionych w tabeli części proponowanego programu lekowego. Skomentował natomiast opisane warunki zamiany terapii jako „sformułowane w sposób wewnętrznie sprzeczny i niespójny”, argumentując, iż wymaganie, aby zamiana terapii następowała po spełnieniu kryteriów wyłączenia ORAZ przy jednoczesnym potwierdzeniu utraty skuteczności lub wystąpieniu działań niepożądanych, stanowi de facto powtórzenie tych samych warunków. Dr Kurowski zaproponował następujące brzmienie opisywanego fragmentu programu:

„W przypadku utraty skuteczności, wystąpienia działań niepożądanych bądź wystąpienia innych przeciwwskazań do kontynuacji terapii w ocenie lekarza prowadzącego, lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynującym do spraw Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie terapii – dotychczas stosowanego leku, na inny lek dostępny w ramach programu”.

Ponadto, w opinii eksperta, wymóg potwierdzenia nieskuteczności leczenia podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących w sześciomiesięcznych odstępach wydaje się nieuzasadniony. Oznaczałby bowiem kontynuowanie nieskutecznej terapii przez nawet 12 miesięcy, mimo ryzyka dalszych napadów HAE oraz pogorszenia jakości życia pacjenta. Zdaniem eksperta zasadne byłoby zmodyfikowanie właściwego zapisu i „**skrócenie okresu wymaganego do stwierdzenia nieskuteczności leczenia do 6 miesięcy, czyli jednego odstępu między wizytami monitorującymi**”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Andembry (garadacymab) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – https://www.cda-amc.ca/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Andembry i garadacymab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne: kanadyjską (CDA-AMC 2026), francuską (HAS 2026) oraz niemiecką (G-BA 2025) a także 1 rekomendację pozytywną warunkową: brytyjska NICE 2025 Kluczowymi argumentami przemawiającymi za refundacją było wykazanie istotnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem placebo, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz częściowe pokrycie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych w leczeniu HAE. Do najważniejszych ograniczeń wskazywanych przez agencje należą brak bezpośrednich badań porównawczych z aktywnymi komparatorami oraz liczne ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich (HAS 2026), a także niepewności ekonomiczne związane z kosztem i relatywną wartością terapeutyczną garadacymabu(HAS 2026, CDA-AMC 2026).

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla leku Andembry (garadacymab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 Wielka Brytania Link	Zapobieganie nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych	**Rekomendacja pozytywna warunkowa:** Garadacymab może być stosowany jako opcja zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych wyłącznie, jeśli: • występują u nich co najmniej 2 ataki miesięcznie oraz • firma zapewnia dostęp do garadacymabu zgodnie z zawartą umową handlową. Uzasadnienie: • istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie różnych metod długoterminowej profilaktyki nawrotowych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego; • porównania pośrednie sugerują, że skuteczność kliniczna garadacymabu jest taka sama lub lepsza niż w przypadku berotralstatu, inhibitorów C1 (C1-INH) lub lanadelumabu. Wyniki analiz opłacalności kosztowej wskazują, że garadacymab jest rozwiązaniem opłacalnym kosztowo.
CDA-AMC 2026 Kanada Link	Rutynowa profilaktyka napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i dzieci (w wieku od 12 lat).	**Rekomendacja pozytywna:** • Andembry może być stosowany jako rutynowa profilaktyka epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych w przypadku spełnienia dotychczasowych kryteriów dotyczących długoterminowych terapii profilaktycznych obecnie refundowanych w celu zapobiegania epizodom HAE. • Leku Andembry nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami przeznaczonymi do długoterminowej profilaktyki obrzęku naczynioruchowego. • Koszt leku Andembry w ramach programu refundacyjnego nie przekracza kosztu leczenia przy zastosowaniu najtańszej terapii profilaktycznej długoterminowej w przypadku HAE. Uzasadnienie: • Wykazanie w badaniu klinicznym zmniejszenia częstotliwość epizodów HAE i poprawy jakości życia pacjentów związanej ze zdrowiem w porównaniu z placebo. • Andembry stanowi dodatkową opcję terapeutyczną o alternatywnym sposobie podawania dla pacjentów cierpiących na HAE. • Andembry nie zostało uznane za terapię zapewniającą odpowiednią wartość ekonomiczną dla publicznego systemu ochrony zdrowia przy cenie katalogowej. Według CDA-AMC brakuje wystarczających dowodów uzasadniających jego wyższy koszt w porównaniu z najtańszą dostępną profilaktyką długoterminową HAE. Prognozowane oszczędności są wynikiem przesunięcia kosztów między płatnikami: w analizach wzrost kosztów ponoszonych przez publiczne programy refundacyjne był równoważony oszczędnościami po stronie Canadian Blood

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Services (CBS) w związku z zastępowaniem przez Andembry dotychczasowych terapii porównawczych.
HAS 2026 Francja Link	Profilaktyka nawrotowych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży ≥12 lat.	**Rekomendacja pozytywna** HAS uznał garadacymab za jedną z dostępnych opcji profilaktyki HAE, ale nie można go preferować ani pozycjonować względem innych refundowanych terapii. Wnioski komisji: • Andembry przedstawia istotną rzeczywistą wartość kliniczną (Service Médical Rendu, SMR). • Andembry nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V) w obecnej strategii terapeutycznej, która obejmuje odpowiednie terapie porównawcze. • Proponowany poziom refundacji wynosi 65% Uzasadnienie: • HAE jest chorobą rzadką, przewlekłą i ciężką, powodującą znaczne pogorszenie jakości życia, potencjalnie zagrażającą życiu w przypadku obrzęku krtani. • Dostępne RCT wykazujące wyższość garadacymabu dla porównania z placebo. • Brak bezpośredniego porównania garadacymabu z klinicznie istotnym komparatorem, gdy porównanie było możliwe. • Porównania pośrednie z alternatywami (lanadelumab, inhibitor esterazy C1, berotralstat) zawierają liczne ograniczenia metodologiczne, które nie pozwalają uwzględnić ich wyników. • Brak danych dotyczących poprawy jakości życia względem alternatywnych terapii. • Profil bezpieczeństwa garadacymabu oceniono jako korzystny.
G-BA 2025 Niemcy Link	Rutynowa profilaktyka dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów ≥12 r. ż.	**Rekomendacja pozytywna** G-BA uznał istnienie „istotnej dodatkowej korzyści" w porównaniu z berotralstatem. Uzasadnienie: • Istotnie większa redukcja częstości napadów HAE w porównaniu z berotralstatem w analizie pośredniej. • Lepszy stan zdrowia oceniany przez pacjentów (EQ-5D VAS), z istotną przewagą garadacymabu nad berotralstatem. • Mniejsze ograniczenie aktywności codziennej (WPAI) w grupie garadacymabu. • Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej kwestionariuszem AE-QoL, również przemawiająca na korzyść garadacymabu. • Nie wykazano istotnych różnic między garadacymabem a berotralstatem w zakresie działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy przerwań leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Profil bezpieczeństwa został oceniony jako porównywalny. Wnioskodawca dostarczył dane umożliwiające ocenę dodatkowej korzyści jedynie względem berotralstatu, pomimo iż G-BA jako komparatory wskazał też lanadelumab i C1-INH. Jedyny warunek ograniczający stosowanie garadacymabu dot. zalecenia przerwania terapii u pacjentów z nC1-INH-HAE, jeśli po 3 miesiącach nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi.

ASMR – dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*); CDA-AMC – Canadian Drug Agency (dawniej CADTH); EQ-5D VAS – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta, G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*), HAS – Haute Autorité de Santé, nC1-INH-HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym inhibitorem C1 (ang. *hereditary angioedema with normal C1 inhibitor*), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMR – rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (fr. *Service Médical Rendu*); WPAI - kwestionariusz służący do oceny wpływu choroby na pracę i codzienne funkcjonowanie (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*);

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

Wnioskodawca w APD przedstawił informację o pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych z Australii (PBAC 2024) oraz Nowej Zelandii (PTAC/PHARMAC 2025). PTAC/PHARMAC ocenił garadacymab jako lek o wysokim priorytecie w obszarze schorzeń rzadkich. Dodatkowo w APD znalazła się informacja, iż Walia zastosowała rekomendację NICE do finansowania garadacymabu ze środków publicznych z zastosowaniem uzgodnionego porozumienia komercyjnego.

Szczegóły w rozdz. 6.6.2. APD Wnioskodawcy.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Norwegia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Szwecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Andembry (garadacymab) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach lek refundowany we wskazaniach zgodnych z ChPL, Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty Wnioskodawcy	
Analiza Problemu Decyzyjnego	EconMed Europe: Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Wersja 1.0; Marzec 2026.
Analiza Kliniczna	EconMed Europe: Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Wersja 1.0; Marzec 2026.
Analiza ekonomiczna	EconMed Europe: Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Wersja 1.1; Sierpień 2026.
Analiza Wpływu na Budżet	EconMed Europe: Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej dla produktu leczniczego Andembry (garadacymab) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Wersja 1.1; Sierpień 2026.
Badania pierwotne i wtórne	
Anderson 2024	Anderson J, Bernstein J, Yang W, et al. Garadacimab elicits attack-free status in hereditary angioedema independent of baseline characteristics. Oral Abstracts / Ann Allergy Asthma Immunol 133 (2024) S2−S100.
Banerji 2018	Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: JAMA. 2019 Apr 23;321(16):1636. doi: 10.1001/jama.2019.4254. PMID: 30480729; PMCID: PMC6583584.
Braverman 2024	Braverman J. Clinical meaningfulness of improvements in quality of life observed with garadacimab treatment in patients living with hereditary angioedema: results from the pivotal phase 3 (VANGUARD) study. Value in health- december 2024
Craig 2023	Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00350-1. Epub 2023 Feb 28. Erratum in: Lancet. 2023 Apr 15;401(10384):1266. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00739-0. PMID: 36868261.
Craig 2026	Craig, T.J., Guilarte, M., Li, H.H. *et al.* Long-Term Integrated Safety and Efficacy of Garadacimab for Hereditary Angioedema Prophylaxis. Adv Ther 43, 4008–4022 (2026). https://doi.org/10.1007/s12325-026-03628-x.
NCT02586805 (HELP)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586805?id=NCT02586805&viewType=Card&rank=1
NCT03485911 (APeX-2)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485911?id=NCT03485911&viewType=Card&rank=1
NCT04656418 (VANGUARD)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418?id=NCT04656418&viewType=Card&rank=1
NCT04739059 (OLE)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059?id=NCT04739059&viewType=Card&rank=1
Reshef 2025	Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, et al. VANGUARD Study Group. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. Allergy. 2025 Feb;80(2):545-556. doi: 10.1111/all.16351. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39370961; PMCID: PMC11804312.
Staubach 2025	Staubach P, Craig TJ, Fukuda T, et al. Becoming attack-free further improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema receiving garadacimab. Allergy Asthma Proc. 2025 May 1;46(3):200-208. doi: 10.2500/aap.2025.46.250026. PMID: 40380356.
Tachdjian 2023	Tachdjian R,Li H,Hsu C, et al. Garadacimab protects against hereditary angioedema attacks fromweek1in pivotalphase3 VANGUARD STUDY. Research Abstracts / Ann Allergy Asthma Immunol 131 (2023) S15−S94
Walsh 2025 MAIC	Walsh S, Haltner A,Bartlett M, et al. (2025). Matching-adjusted indirect comparison between garadacimab and lanadelumab for the long-term prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema. Journal of Comparative Effectiveness Research. 14. 10.57264/cer-2024-0237.

Walsh 2025 NMA	Walsh S, Bartlett M, Salvo-Halloran EM et al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Long-Term Prophylactic Treatment of Patients with Hereditary Angioedema. Drugs R D. 2025 Jun;25(2):161-178. doi: 10.1007/s40268-025-00511-y. Epub 2025 May 28. PMID: 40434599; PMCID: PMC12185836.
Zuraw 2021	Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):164-172.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.015. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098856.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CDA-AMC 2026	Reimbursement Recommendation Garadacimab (Andembry). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0860-Andembry.pdf (dostęp: 04.09.2026 r.).
G-BA 2025	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Garadacimab (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7399/2025-08-21_AM-RL-XII_Garadacimab_D-1169_BAnz.pdf (dostęp: 04.09.2026 r.).
HAS 2026	Évaluer les technologies de santé garadacimab Andembry 200 mg. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21363_ANDEMBRY_PIC_INS_AvisDef_CT21363.pdf (dostęp: 04.09.2026 r.).
HAWK Group 2026	Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. Hereditary Angioedema Working Group (HAWK Group). International Guideline on the Diagnosis and Management of Pediatric Patients With Hereditary Angioedema. Allergy. 2026 Aug;81(8):2744-2774. doi: 10.1111/all.70207. Epub 2026 Jan 30. PMID: 41618059; PMCID: PMC13466006. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13466006/ (dostęp: 04.09.2026 r.).
I/CHAEN 2026	Betschel, S., Binkley, K., Borici-Mazi, R. et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 22, 24 (2026). https://doi.org/10.1186/s13223-025-00999-8 (dostęp: 04.09.2026 r.).
NICE 2025	Garadacimab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over. Technology appraisal guidance. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1101/chapter/1-Recommendations (dostęp: 04.09.2026 r.).
PTA 2025	Porębski G, Kucharczyk A, Matuszewski T, et al. 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. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2025;12(4):233-249. doi:10.5114/pja.2025.156375. https://www.termedia.pl/Position-statement-of-the-HAE-Section-of-the-Polish-r-nSociety-of-Allergology-on-the-management-of-hereditary-r-nangioedema-due-to-C1-inhibitor-deficiency-2025-update-r-nPart-II-treatment-monitoring-p,123,57144,1,1.html (dostęp: 04.09.2026 r).
WAO 2025	Vázquez D, Giavina-Bianchi P, Josviack D, et al. The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities. World Allergy Organization Journal, 2026; 19. https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(26)00168-7/fulltext (dostęp: 04.09.2026 r.).
Pozostałe publikacje	
Andersen 2026	Andresen I., Khutoryansky N., Feeny S. et al. Treatment Outcomes with Lanadelumab Every 2 Weeks and Garadacimab are Very Similar in Patients with Hereditary Angioedema. Drugs R D 26, 31–33 (2026). https://doi.org/10.1007/s40268-026-00539-8
ChPL Andembry	Charakterystyka Produktu Leczniczego Andembry (data ostatniej aktualizacji: 19.08.2026 r.)
EPAR Andembry	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/andembry-epar-public-assessment-report_en.pdf
Interna – mały podręcznik	Interna – mały podręcznik - Medycyna Praktyczna: Obrzęk naczynioruchowy (dostęp: 04.09.2026 r.)
Rarediseaseadvisor.com	Hereditary Angioedema Epidemiology - Rare Disease Advisor (dostęp: 04.09.2026 r.)