Warszawa, dnia 16 września 2026 roku

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak: OTLI.4131.4.2026

W odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.4.2026 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Dawnzera (donidalorsen), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz automatyczny, GTIN: 05038256003587,

w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)", przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. Uwagi do całości analiz

1. a) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia). Proszę o uwzględnienie w analizach aktualnych zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego, zarówno dotyczących ocenianej interwencji, jak i komparatorów, w tym zapisów dotyczących zamiany terapii.

Odp.

Program lekowy złożony wraz z wnioskiem refundacyjnym dla produktu leczniczego Dawnzera opierał się o obowiązujący program lekowy B.122, został także wcześniej poddany weryfikacji i konsultacji z wiodącymi ekspertami praktyki klinicznej. Zmiany w programie lekowym wymienione w piśmie nr OTLI.4131.4.2026 zostały wprowadzone po złożeniu wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Dawnzera, na etapie ustaleń zapisów programu lekowego przeprowadzanych przez Ministra Zdrowia i ekspertów praktyki klinicznej. Pozwala to przyjąć, że wprowadzone zmiany obejmujące cały uzgodniony program lekowy B.122 są przez Ministra Zdrowia i przez ekspertów klinicznych uznane za odpowiednie.

Zapisy wprowadzone w uzgodnionym programie lekowym dotyczą redukcji dawki donidalorsenu (ta kwestia została opisana odrębnie w ramach odpowiedzi na uwagę nr III. 4 w niniejszym piśmie), a także pewnego doprecyzowania kryteriów możliwości zamiany stosowanego leczenia (pkt. 4. programu).

Kryteria możliwości zamiany terapii we wcześniejszej wersji programu lekowego obejmowały taką możliwość w sytuacji wystąpienia „wskazań klinicznych" (bez szczegółowego definiowania tych wskazań). W obecnej wersji uzgodnionego programu lekowego wskazania kliniczne zostały dookreślone jako „utrata skuteczności potwierdzona podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących (6 miesięcy) lub wystąpienia działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuację terapii". Przy czym definicja ta nie precyzuje dokładnie co oznacza utrata skuteczności, wskazując natomiast, że utrata ta ma być stwierdzona w ciągu dwóch kolejnych wizyt monitorujących leczenie. Można jednak zakładać, że już przy poprzednio obowiązującym zapisie w programie lekowym eksperci kliniczni przy zamianie terapii stosowali odpowiednie i konkretne kryteria obejmujące „wskazania kliniczne" zarówno związane z brakiem skuteczności terapii, jak i nietolerancją leczenia, a sposób doprecyzowania zapisów w uzgodnionym programie jest spójny z już stosowaną praktyką kliniczną. Z kolei w zakresie działań niepożądanych obie wersje programu zawierają w pkt. 2 programu kryterium wyłączenia z leczenia w przypadku „wystąpienia objawów nadwrażliwości na berotralstat, lanadelumab, donidalorsen lub którąkolwiek substancję pomocniczą."

W pkt. 2 programu opisującym warunki zakończenia leczenia danym lekiem zarówno w poprzedniej wersji programu lekowego tj. złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym jak i w nowej uzgodnionej wersji zawarta jest definicja związana z nieskutecznością terapii („podczas 6 miesięcznej terapii średnia miesięczna występowania zagrażających życiu ataków nie zmniejszyła się o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie"). Sytuacja ta została już ujęta w analizie ekonomicznej złożonej wraz z wnioskiem o refundację: w modelu dokonano modyfikacji czasu trwania leczenia dla porównywanych interwencji poprzez uwzględnienie dodatkowego odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu opisanego wyżej powodu po 6 miesiącach terapii. Odsetek pacjentów, u których nie odnotowano redukcji ataków o 50% względem okresu przed rozpoczęciem leczenia określono na postawie danych z badań klinicznych dla porównywanych schematów leczenia dotyczących redukcji wskaźnika napadów ≥50%.

Także kwestie związane z przerywaniem leczenia są już ujęte w modelu ekonomicznym złożonym wraz z wnioskiem o refundację, a wprowadzone w programie zmiany w pkt. 4 nie powodują konieczności modyfikacji analiz HTA. Zgodnie z Rozdz. 3.3. Analizy Ekonomicznej: „Czas stosowania profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem DON, LAN lub BER został określony na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia (TTD) uzyskanej w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (K-M) z badania OASIS-HAE dla DON ([redacted]). **Krzywa K-M uwzględnia wszystkie przyczyny przerwania terapii przez pacjentów badaniu, w tym przerwanie terapii z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, braku skuteczności terapii lub wycofania się pacjenta z badania.** W badaniu OASIS-HAE żaden pacjent nie przerwał leczenia z zastosowaniem DON podawanego raz na 4 tygodnie, a jeden pacjent przerwał leczenie DON podawanym raz na 8 tygodni. W ramach otwartego badania przedłużonego OASIS Plus OLE (kohorta pacjentów w ramach badania OASIS Plus Switch uprzednio włączonych do badania OASIS-HAE kontynuujących leczenie DON) wśród pacjentów stosujących DON raz na 4 tygodnie żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, a 2 pacjentów przerwało leczenie

z innych powodów (wycofanie się z badania i planowanie rodziny). Zatem przerwanie terapii DON dotyczy sporadycznych przypadków. Podobnie w badaniu III fazy dla LAN (HELP), spośród 84 pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem jednego z trzech schematów LAN, terapię w wyniku wycofania się z badania przerwało pięciu (6,0%) pacjentów".

Zatem raport HTA złożony wraz z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Dawnzera pozostaje aktualny i spójny z programem lekowym, pozwalając na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej i kosztowej donidalorsenu stosowanego w leczeniu pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym.

1. b) Przegląd użyteczności stanów zdrowia wykonany przez wnioskodawcę nie jest aktualny na dzień złożenia wniosku.

Odp.

Przegląd użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono 22 kwietnia 2025 roku. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nie określa wymogu jego aktualizacji na dzień złożenia wniosku. Jednocześnie Wytyczne HTA AOTMiT wskazują, że za aktualny uznaje się przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony w okresie do 5 lat przed datą złożenia wniosku. Przeprowadzony przegląd spełnia zatem kryterium aktualności.

II. Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Uzgodniony program lekowy zakłada minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy (..) proszę o przedstawienie szczegółowej oceny zgodności wnioskowanej populacji oraz populacji zakwalifikowanej do badań OASIS-HAE i Fijen 2022

Odp. Ocena zgodności wnioskowanej populacji została poruszona w Rozdziale nr 9 „Ograniczenia" w Analizie Klinicznej (str. 111 AKL). Badanie randomizowane III fazy OASIS-HAE stanowiło podstawę rejestracji donidalorsenu przez EMA, natomiast badanie II fazy Fijen 2022 jest badaniem uzupełniającym.

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego OASIS-HAE oraz do badania Fijen 2022 spełniali pacjenci, u których w okresie run-in trwającym od 56. do 1. dnia przed randomizacją wystąpiły co najmniej 2 potwierdzone przez badacza napady HAE. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.122 obejmują chorych z udokumentowanym występowaniem ataków HAE, tj. minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Zgodnie z danymi z EPAR EMA dla produktu Dawnzera[1], w okresie run-in trwającym 56 dni, średnia liczba napadów HAE oraz średnia liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego była wysoka i wynosiła odpowiednio:

- w grupie donidalorsenu Q4W: 3,61 / 4 tygodnie oraz 2,53 / 4 tygodnie,
- w grupie donidalorsenu Q8W: 3,18 / 4 tygodnie oraz 2,79 / 4 tygodnie,
- w grupie kontrolnej: 2,90 / 4 tygodnie oraz 2,01 / 4 tygodnie.

Populacja z badania rejestracyjnego jest zatem zbliżona do populacji zdefiniowanej w programie lekowym, ponieważ ≥2 napady HAE zgodnie z kryteriami kwalifikacji, a także średnio 2,90–3,61 napadów HAE oraz 2,01–2,79 napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w czasie 56 dni przy ekstrapolacji czasowej mogą przekładać się na co najmniej 6 napadów HAE w czasie 6 miesięcy.

Dodatkowo, większość pacjentów z badania OASIS-HAE (73% w grupie DON Q4W, 56% pacjentów w grupie DON Q8W oraz 73% pacjentów w grupie placebo) doświadczyło co najmniej 2 napadów HAE na miesiąc, co świadczy o wysokiej aktywności choroby i potwierdza, że większość badanych spełniałaby kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Zarówno populacja włączona do badania klinicznego OASIS-HAE jak i pacjenci z programu lekowego B.122 charakteryzują się występowaniem ciężkich napadów HAE zagrażających życiu.

Warto też wskazać, że podobne ograniczenia dotyczą badań klinicznych dla lanadelumabu i berotralstatu, terapii obecnie refundowanych u pacjentów z HAE w ramach programu lekowego B.122. W AWA[2] dla ww. produktów wskazywano na różnice w kryteriach kwalifikacji do badań klinicznych i wnioskowanego programu lekowego. Niemniej obie terapie uzyskały refundację w Polsce.

Co więcej, w przypadku berotralstatu i badania APEX-2, dla którego kryteria kwalifikacji podobnie jak dla badań dla donidalorsenu (OASIS-HAE, Fijen 2022) obejmują wymóg wystąpienia co najmniej 2 napadów HAE w ciągu 56 dni etapu skriningu, eksperci kliniczni prof. Karina Jahnz-Różyk oraz dr n. med. Tomasz Matuszewski w AWA na pytanie o to „Czy można spodziewać się różnic pomiędzy populacją włączoną do badania klinicznego APEX-2 a populacją docelową programu lekowego B.122?" wskazali odpowiednio, że: *„Populacje z badania APEX-2 i programu lekowego B122 są podobne (cierpią na ciężką postać HAE)"; „Nie, różnic nie będzie, gdyż pacjenci z programu B.122, jak i badania klinicznego stanowią tę samą jednostkę chorobową i charakteryzują się występowaniem ciężkich napadów zagrażających życiu")*.

Pozwala to wnioskować, że także **populacja z badań klinicznych dla donidalorsenu jest zbliżona do populacji objętej wnioskowanym programem lekowym**. Dane ujęte w badaniach klinicznych włączonych do AKL stanowią zatem wiarygodną podstawę do oceny efektywności klinicznej donidalorsenu stosowanego u pacjentów z HAE.

---

[1] EMA EPAR, Tabela 16 str. 97 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dawnzera-epar-public-assessment-report_en.pdf

[2] Zlecenie AOTMiT Orladeyo https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9068-86-2025-zlc, Zlecenie AOTMiT Takhzyro https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8610-128-2024-zlc

Charakterystyka populacji z badania OASIS-HAE				
Populacja		**DON Q4W**	**DON Q8W**	**PLC**
Liczba pacjentów		45	23	22
Napady HAE w historii choroby, %	**obwodowe**	96%	96%	91%
	brzuszne	96%	96%	91%
	w obrębie krtani	49%	57%	55%
Wskaźnik napadów HAE w obrębie krtani w momencie baseline, średnia (SD)		0,11 (bd)	0,05 (bd)	0,26 (bd)
Wskaźnik napadów HAE w czasie 12 mies. przed skriningiem	**średnia (SD)**	45,7 (43,0)	33,3 (22,0)	29,1 (21,1)
	mediana (zakres)	36,0 (0–208)	36,0 (1–80)	24,0 (1–75)
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in / 4 tygodnie	**średnia (SD)**	3,61 (2,236)	3,18 (2,147)	2,90 (1,657)
	mediana (zakres)	3,29 (0,5–10,0)	2,71 (0,7–8,4)	2,50 (1,0–8,1)
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in wymagających leczenia doraźnego / 4 tygodnie	**średnia (SD)**	2,53 (2,179)	2,79 (2,296)	2,01 (1,975)
Częstość napadów HAE wg kategorii, %	**≤2 ataków / 4 tyg.**	27%	43%	27%
	2 do 5 ataków / 4 tyg.	56%	39%	64%
	>5 ataków / 4 tyg.	18%	17%	9%

Charakterystyka populacji z badania Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)			
Populacja		**DON Q4W**	**PLC**
Liczba pacjentów		14	6
Napady HAE w historii choroby, %	**obwodowe**	93%	100%
	brzuszne	100%	100%
	w obrębie krtani	50%	83%
Liczba napadów HAE w czasie ostatnich 12 mies.	**średnia (SD)**	23,1 (16,2)	25,3 (22,9)
	mediana (zakres)	bd	bd
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in	**średnia (SD)**	2,70 (bd)	
	mediana (zakres)	bd (1,01–5,60)	

2. Uwagi dodatkowe: przegląd systematyczny badań był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą ostatniego wyszukiwania (marzec 2026 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, w tym wytycznych WAO 2025 dotyczących postępowania u pacjentów z HAE.

Odp.

W odpowiedzi na prośbę o aktualizację przeprowadzonych przeglądów, w sierpniu 2026 wykonano przeszukanie aktualizacyjne baz informacji medycznej (strategię i wyniki wyszukiwania zamieszczono w załączniku 1. znajdującym się na końcu niniejszego pisma). W toku przeszukania nie odnaleziono nowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Ze względu na fakt, że HAE to

choroba rzadka, tempo pojawiania się nowych dowodów klinicznych, publikacji i danych jest wolniejsze niż w przypadku powszechniejszych obszarów terapeutycznych.

Wymienione w piśmie nr OTLI.4131.4.2026 wytyczne WAO 2025 stanowią aktualizację wcześniej publikowanych dokumentów. W Analizie Problemu Decyzyjnego uwzględniono ostatnią, aktualną na dzień złożenia wniosku wersję wytycznych powstałą we współpracy z Europejską Akademią Alergologii i Immunologii Klinicznej (WAO/EAACI 2022 Ref. 61). Nowa aktualizacja (WAO 2025) została opracowana ze względu na postępy w zakresie metod diagnostycznych i opcji terapeutycznych, a także w celu uwzględnienia rosnącej liczby dowodów z codziennej praktyki klinicznej oraz różnic regionalnych w zarządzaniu tą chorobą na świecie.

W kontekście zaleceń postępowania terapeutycznego dotyczących długoterminowej profilaktyki wystąpienia napadów HAE jako terapie pierwszego wyboru wymienione zostały: **inhibitor C1 podawany podskórnie**, **lanadelumab**, **berotralstat**, **garadacymab** lub **donidalorsen** (*silna rekomendacja, niska jakość dowodów, poziom zgodności 94%*). W populacji pediatrycznej z rozpoznaniem HAE, zalecane są te same opcje postępowania terapeutycznego w pierwszej linii co u pacjentów dorosłych (**inhibitor C1 podawany podskórnie**, **lanadelumab**, **berotralstat**, **garadacymab** lub **donidalorsen**), pod warunkiem uwzględnienia wskazań rejestracyjnych dotyczących wieku (*silna rekomendacja, niska jakość dowodów, poziom zgodności 91%*). Zatem donidalorsen został uwzględniony w wytycznych WAO 2025 jako kolejna opcja postepowania terapeutycznego u pacjentów z HAE przy tym samym poziomie i sile rekomendacji co terapie wskazywane we wcześniej opublikowanych dokumentach (tj. inhibitor C1 podawany podskórnie, lanadelumab, berotralstat oraz garadacimab).

Dodatkowo, poniżej uwzględniono opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego rekomendacje zagranicznych agencji HTA (Tabela 1).

Brytyjska agencja NICE 19 sierpnia bieżącego roku wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania donidalorsenu w przeciwdziałaniu nawracającym napadom HAE (≥2 napady HAE w miesiącu) u pacjentów od 12 roku życia. W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że w oparciu o dowody z badań klinicznych, stosowanie donidalorsenu, w porównaniu z placebo wiąże się z redukcją wskaźnika napadów HAE, dodatkowo na podstawie wyników porównania pośredniego, donidalorsen jest prawdopodobnie równie skuteczny jak berotralstat, inhibitory C1-esterazy, lanadelumab Q4W oraz garadacymab. Co więcej, uznano, że donidalorsen jest efektywny kosztowo w porównaniu z berotralstatem, inhibitorami C1-esterazy oraz lanadelumabem.

Także w Niemczech wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania donidalorsenu. Niemiecka agencja IQWiG 28 maja 2026 roku, w wyniku procedury sporządzenia ogólnego zestawienia dodatkowych korzyści, wskazała na znaczną dodatkową korzyść ze stosowania donidalorsenu w porównaniu z rutynową profilaktyką inhibitorami C1-esterazy lub lanadelumabem lub berotralstatem w populacji pacjentów w wieku 12 lat i starszych w zapobieganiu nawracającym napadom HAE. Następnie, w sierpniu 2026 roku G-BA, zdecydowało o istnieniu niewielkiej dodatkowej korzyści z

zastosowania donidalorsenu w profilaktyce nawracających napadów HAE u pacjentów od 12 roku życia. Poziom dodatkowych korzyści w opinii G-BA wynika z ograniczonej pewności dowodów z badań klinicznych, spowodowanej brakiem badań bezpośrednio porównujących donidalorsen z przyjętymi komparatorami i koniecznością przeprowadzenia oceny w oparciu o wynik porównania pośredniego. Trzeba w tym miejscu dodać, że brak porównań bezpośrednich dotyczy również pozostałych terapii stosowanych w HAE, w tym tych refundowanych w Polsce (lanadelumab, berotralstat).

Francuska agencja HAS wydała w sierpniu 2026 roku pozytywną opinię w sprawie refundacji donidalorsenu w zapobieganiu nawrotom HAE u pacjentów od 12 roku życia. Donidalorsen stanowi kolejną opcję terapeutyczną dla pacjentów z HAE (obok lanadelumabu, garadacymabu, inhibitorów C1-esterazy oraz berotralstatu). Zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa donidalorsenu.

Opublikowane wyniki posiedzenia australijskiej agencji PBAC z lipca 2026 roku, zawierają pozytywną rekomendację refundacyjną dla donidalorsenu w długoterminowej profilaktyce nawracających napadów HAE typu I i II. Wyniki oceny dowodów z badań klinicznych wskazywały na porównywalną skuteczność donidalorsenu, lanadelumabu i garadacymabu w redukcji liczby napadów HAE. Wprowadzenie donidalorsenu do refundacji jest spodziewane w 2027 roku, po negocjacjach cenowych.

Tabela 1.
Rekomendacje agencji HTA w zakresie finansowania donidalorsenu w profilaktyce napadów HAE u pacjentów od 12 r.ż.

Agencja HTA	AOTMiT	NICE	SMC	IQWiG	G-BA	CDA-AMC	PBAC	HAS
Rekomendacja	*Proces w toku*	PR [1] *sierpień 2026*	w toku [2]	istnienie znacznej dodatkowej korzyści [3] *maj 2026*	istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści [4] *sierpień 2026*	w toku [5]	PR [6]*	PR [7] *sierpień 2026*

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek
*Donidalorsen był omawiany na posiedzeniu komisji w lipcu 2026 roku, PBAC wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla donidalorsenu
1. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1183;
2. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/donidalorsen-dawnzera-full-smc2948/ ;
3. https://www.iqwig.de/download/a26-15_donidalorsen_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf ;
4. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7964/2026-08-20_AM-RL-XII_Donidalorsen_D-1284.pdf;
5. https://www.cda-amc.ca/donidalorsen;
6. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2026-07/pbac-web-outcomes-07-2026-v1.pdf;
7. https://www.has-sante.fr/jcms/p_4355475/fr/dawnzera-donidalorsen-angioedeme-hereditaire-chez-l-adulte-et-l-adolescents-de-12-ans-et-plus.

III. Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

1. Do AE włączono przegląd użyteczności stanów zdrowia przedstawiony w dokumentacji jako dostarczony przez Zamawiającego. Nie zawarto jednak szczegółowych informacji dotyczących baz bibliograficznych z jakich korzystano oraz opisu kwerend przeprowadzonego wyszukiwania (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).

Odp.

Szczegółowe informacje o metodyce przeszukania w tym przeszukiwanych bazach bibliograficznych oraz zastosowanych kwerendach zawarto w dokumencie źródłowym przekazanym wraz z niniejszym pismem.

2. Nie wszystkie oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5 ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia). [redacted]

Odp.

[redacted]

3. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W związku z występowaniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, proszę o przedstawienie rankingu refundowanych technologii opcjonalnych na podstawie współczynników kosztów-użyteczności (CUR), wskazanie technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku oraz przedstawienie kalkulacji ceny zgodnie z zasadami analizy minimalizacji kosztów (CMA), tj. wyznaczenie ceny zbytu netto donidalorsenu, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania tej technologii.

Odp.

W analizie wyznaczono wartości CER/CUR oraz wartości cen progowych wyznaczonych względem kosztów leków – odpowiednie wyniki przedstawiono w rozdziale 4 (analiza podstawowa) oraz w rozdziale 6 (analiza wrażliwości). W analizie przedstawiono omawiane wyniki dla obu uwzględnionych komparatorów, [redacted]

4. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia wszystkich zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Przyjęte w analizie podstawowej oraz w części scenariuszy analizy wrażliwości założenia dotyczące redukcji częstości dawkowania donidalorsenu po 3 miesiącach terapii są niezgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z którymi redukcja częstości dawkowania może zostać rozważona nie wcześniej niż po 6 miesiącach leczenia. W związku z powyższym proszę o dostosowanie założeń analizy do zapisów programu lekowego oraz o uwzględnienie w analizie wrażliwości scenariusza odpowiadającego minimalnej wartości wskazanej przez eksperta klinicznego, [redacted] Ponieważ przedmiotowe założenie zostało również wykorzystane w analizie wpływu na budżet, jego modyfikacja w analizie ekonomicznej powinna znaleźć odzwierciedlenie także w odpowiednich oszacowaniach przedstawionych w BIA.

Odp.

W pierwotnie złożonym projekcie programu lekowego dopuszczona była redukcja dawki donidalorsenu po 3 miesiącach, stąd w analizie podstawowej wyniki uwzględniają również tego typu redukcję dawki. Niemniej jednak biorąc pod uwagę zapisy dla lanadelumabu (redukcja dawki po minimum 6 miesiącach leczenia) w analizie przeprowadzono również takie obliczenia dla donidalorsenu. Odpowiednie wyniki przedstawiono w scenariuszu Dose_DON_1. Jako że wyniki nie wpływają na wnioskowanie, nie przeprowadzono aktualizacji całego dokumentu polegającej na zmianie scenariusza podstawowego na odpowiedni scenariusz analizy wrażliwości.

[redacted]

5. Uwagi dodatkowe: w tabeli 54. na s. 51 oraz w tabeli 65. na s. 78 przedstawiono wartości cen progowych preparatu Dawnzera, które nie są zgodne z wartościami opisanymi w tekście analizy

ekonomicznej. Proszę o weryfikację poprawności prezentowanych wartości oraz odpowiednią korektę tabeli lub opisu wyników.

Odp.

Wskazane wartości zostały wpisane błędnie do tabeli w wyniku pomyłki edytorskiej. Odpowiednie wartości poprawiono w tabeli 54 i 65.

IV. Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

1. Przyjęte w analizie założenia dotyczące udziałów technologii w scenariuszu nowym wymagają dodatkowego uzasadnienia (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). [redacted]

Odp.

[redacted]

W celu powtórzenia obliczeń w zakładce Population pliku obliczeniowego BIM należy zmienić wartości w komórkach G117:H118.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2. Uwagi dodatkowe: proszę o wyjaśnienie sposobu wykorzystania danych przedstawionych w tabeli 28. na potrzeby obliczeń modelu. W przypadku ataków umiarkowanych/ciężkich suma częstości wykorzystania poszczególnych świadczeń przekracza 100%, co może wynikać z uwzględnienia więcej niż jednego świadczenia w ramach pojedynczego epizodu. Proszę o przedstawienie przyjętych założeń oraz wyjaśnienie sposobu implementacji tych wartości w analizie, w szczególności w wariancie H2 analizy wrażliwości.

Odp.

[redacted] W obliczeniach analizy odpowiednie odsetki pacjentów z poszczególnym rodzajem świadczenia mnożono przez koszt jednostkowy świadczenia, a następnie zsumowano uzyskane wartości.

V. Uwagi do źródeł informacji

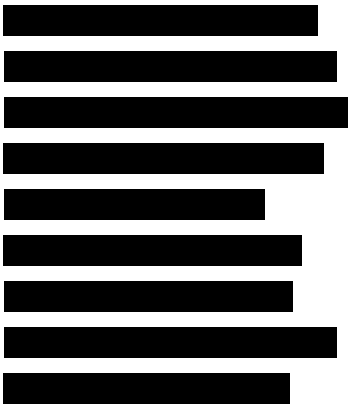
1. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z nich (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Odp.

Bibliografię do analiz HTA, w tym dokumenty oznaczone jako poufne przekazano wraz z niniejszym pismem.

2. W analizach nie wskazano wszystkich źródeł informacji zawartych w załączonej dokumentacji oraz danych osobowych wszystkich autorów niepublikowanych badań, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie wskazano danych osobowych ekspertów na podstawie opinii, których dokonano założeń. Ponadto w bibliografii AKL nie wskazano źródła danych przeszukiwanych w ramach analizy bezpieczeństwa baz URPL oraz EudraVigilance

Odp.



Źródła danych w ramach URPL objęły przeszukanie 2 stron internetowych - https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 oraz https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych (w wyniku przeszukań przeprowadzonych w ramach AKL nie odnaleziono komunikatów URPL dla donidalorsenu). W ramach EudraVigilance źródło podano w AKL – referencja 74 w AKL „74. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: https://www.adrreports.eu/pl/”.

<u>Dodatkowe kwestie</u>

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ponadto proszę o uwzględnienie wszelkich innych zmian w dokumentach regulacyjnych, wytycznych oraz obowiązujących aktach prawnych.

Odp.

Aktualne dane kosztowe (ceny realne) wskazują na koszt opakowania lanadelumabu wynoszący 26 760,25 – 27,078,81 zł w zależności od opakowania, zaś cena lanadelumabu przyjęta w analizie wynosi 27 078,81 zł. Aktualne dane kosztowe (ceny oficjalne, brak danych realnych) wskazują na koszt

opakowania berotralstatu wynoszący 55 685,88 zł, zaś cena berotralstatu przyjęta w analizie wynosi 55 684,99 zł. Biorąc pod uwagę fakt, iż koszty leków są główną determinantą wyników i wniosków z analizy oraz znikome różnice w kosztach, odstąpiono od aktualizacji analiz w zakresie kosztów.

Załącznik 1

Strategia wyszukiwania dla interwencji.

Tabela 4.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji	
			I	II
#1	donidalorsen	17	23	26
#2	Dawnzera	17	23	26
#3	"ISIS 721744"	1	3	3
#4	"ISIS-721744"	1	3	3
#5	ISIS721744	3	3	3
#6	"IONIS-PKK-LRx"	0	0	0
#7	GTPL13610	0	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	18	24	27
#9	#8 from 2026/01/22 to Present	x	6	x
#10	#8 from 2026/03/20 to Present	x	x	3
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data I aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku Data II aktualizacji przeszukania: 27 sierpnia 2026 roku				

Tabela 5.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji	
			I	II
#1	'donidalorsen'/exp OR donidalorsen	77	99	110
#2	Dawnzera	4	5	6
#3	'ISIS 721744'	13	14	14
#4	'ISIS-721744'	13	14	14
#5	ISIS721744	2	2	2
#6	'IONIS-PKK-LRx'	6	6	6
#7	GTPL13610	0	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	77	99	110
#9	#8 AND [22-01-2026]/sd NOT [27-03-2026]/sd	x	24	x
#10	#8 AND [20-03-2026]/sd NOT [27-08-2026]/sd	x	x	13
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data I aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku Data II aktualizacji przeszukania: 27 sierpnia 2026 roku				

Tabela 6.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji	
			I	II
#1	donidalorsen	21	25	34
#2	Dawnzera	0	0	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji	
			I	II
#3	”ISIS 721744”	6	6	7
#4	”ISIS-721744”	0	0	0
#5	ISIS721744	2	2	2
#6	”IONIS-PKK-LRx”	0	0	0
#7	GTPL13610	0	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23	27	36
#9	#8 with Cochrane Library publication date from Jan 2026 to Apr 2026	x	4	x
#10	#8 with Cochrane Library publication date from Mar 2026 to Aug 2026	x	x	9
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data I aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku Data II aktualizacji przeszukania: 27 sierpnia 2026 roku				