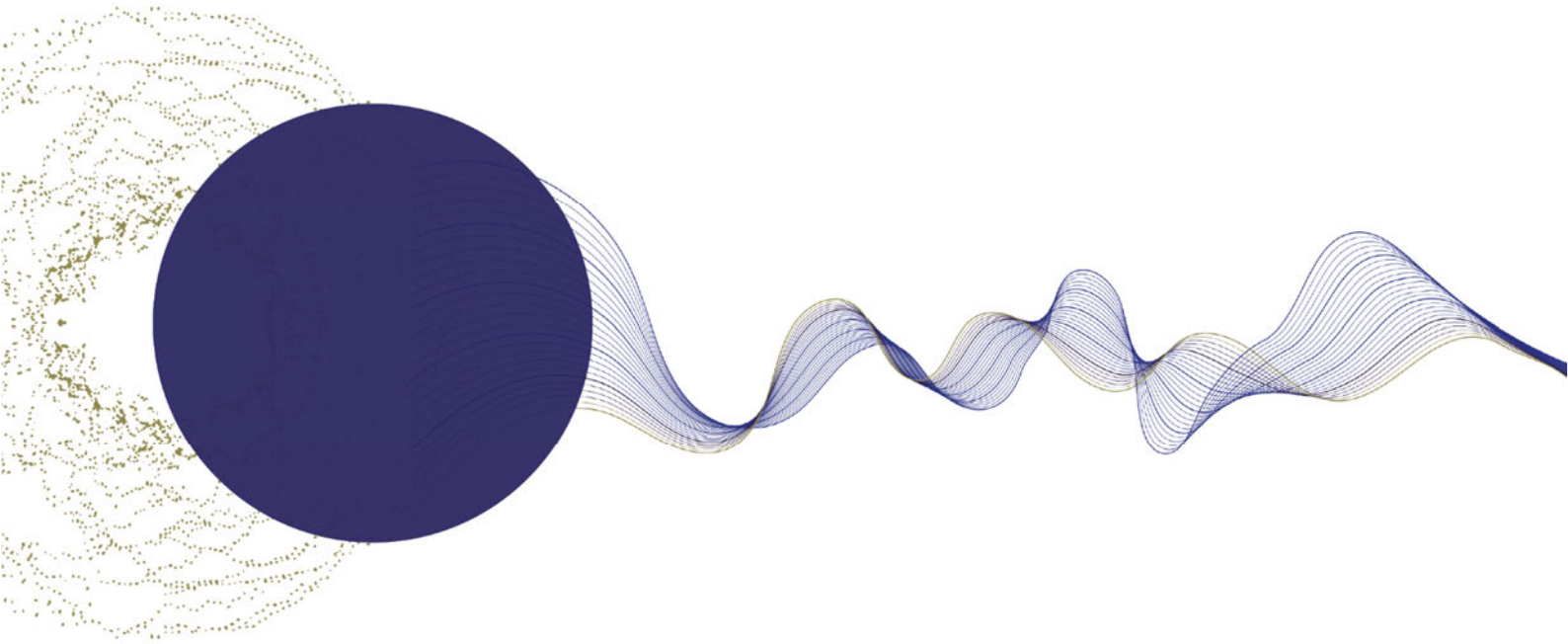


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Dawnzera™ (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)

WERSJA 1.0,
MARZEC 2026, KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 marca 2026 roku

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Genesis Biopharma Poland Sp. z o.o.

Rondo I. Daszyńskiego 2B
00-843 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 4
1. Wstęp ... 5
2. Problem zdrowotny ... 6
2.1. Definicja ... 6
2.2. Etiologia i patogeneza ... 7
2.3. Diagnostyka ... 8
2.4. Epidemiologia ... 9
2.5. Przebieg choroby, rokowanie ... 11
2.6. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów ... 14
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne ... 15
2.8. Metody leczenia ... 17
2.9. Potrzeby medyczne pacjentów ... 21
2.9.1. Wyzwania terapeutyczne w HAE ... 21
2.9.2. Preferencje pacjentów ... 22
2.10. Ocena efektu terapeutycznego ... 24
3. Wytyczne praktyki klinicznej ... 26
4. Status refundacyjny w Polsce ... 29
5. Rekomendacje agencji HTA ... 34
6. Aktualna praktyka kliniczna ... 35
7. Definiowanie PICO dla analiz HTA ... 36
7.1. Populacja ... 36
7.2. Interwencja ... 36
7.3. Komparatory ... 36
7.4. Punkty końcowe ... 37
7.5. Metodyka ... 37
8. Charakterystyka interwencji i komparatorów ... 38
8.1. Donidalorsen ... 38
8.2. Lanadelumab ... 40
8.3. Berotralstat ... 43
Bibliografia ... 46
Spis tabel, wykresów i rysunków ... 50
Aneks A. Kwestionariusz testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) ... 52
Aneks B. Kwestionariusz AE-QoL ... 53

Indeks skrótów

AECT Test kontroli obrzęku naczynioruchowego
(Angioedema control test)

AE-QoL Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym
(Angioedema Quality of Life Questionnaire)

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

CDA-AMC/CADTH Kanadyjska Agencja HTA
(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

C1-INH Inhibitor esterazy C1

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

EMA Europejska Agencja Leków
(European Medicines Agency)

FDA Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
(Food and Drug Administration)

HAE Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
Hereditary angioedema

HAS Francuska Agencja HTA
(*Haute Autorité de Santé*)

HTA Ocena technologii medycznych

ICD-10 ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IQWiG Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
(*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)

NICE *Brytyjska Agencja HTA*
(National Institute for Health and Clinical Excellence)

PBAC Australijska Agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)

PKK Prekalikreina

POZ Podstawowa opieka zdrowotna

PrL Program lekowy

SMC Szkocka agencja HTA
(Scottish Medicine Consortium)

1. Wstęp

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego produktu leczniczego Dawnzera™ (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania w rutynowej praktyce HAE,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach rutynowej profilaktyki HAE,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce HAE w Polsce i na świecie,
- analizę aktualnej praktyki klinicznej w rutynowej profilaktyce HAE,
- definiowanie PICO i zakresu analiz, w tym opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać donidalorsen w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE; ang. *hereditary angioedema*) to rzadka, przewlekła choroba dziedziczna charakteryzująca się nawracającymi, nieprzewidywalnymi i potencjalnie zagrażającymi życiu epizodami występowania obrzęku, które najczęściej obejmują kończyny, twarz, brzuch, narządy płciowe i krtań [1].

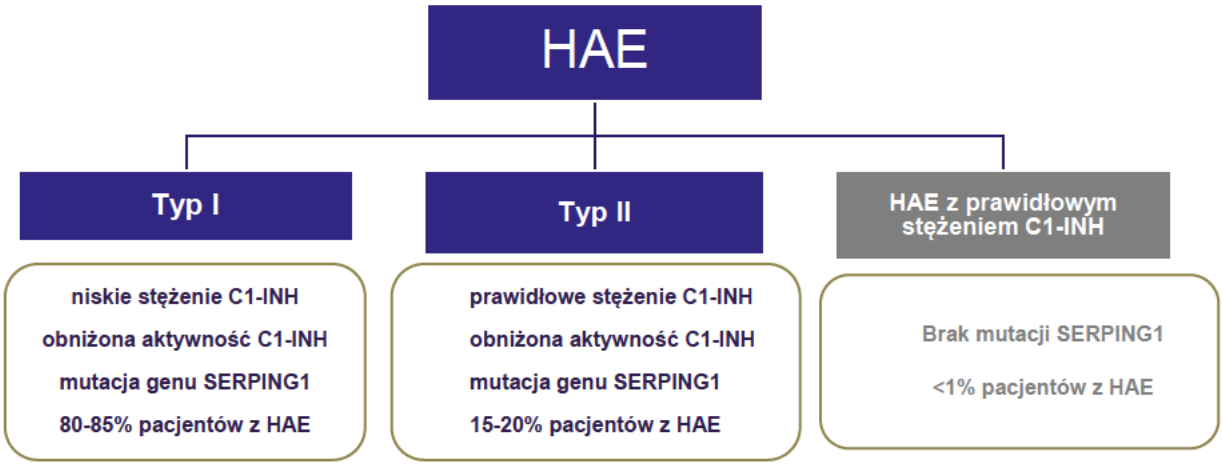
Wyróżnia się 3 typy HAE definiowane w oparciu o poziom stężenia inhibitora esterazy C1 (C1-INH):

- typ I z niskim stężeniem i obniżoną aktywnością funkcjonowania C1-INH w osoczu,
- typ II. z prawidłowym stężeniem dysfunkcjonalnej C1-INH w osoczu, oraz
- występujący bardzo rzadko (<1% pacjentów z HAE) typ HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH, którego przyczyną są inne czynniki, takie jak mutacje w genach czynnika FXII, plazminogenu lub angiopoetyny-1, a także przypadki o nieznanej etiologii ([2–4]).

U większości chorych z HAE typu I i II stwierdza się mutację genu SERPING1, który koduje C1-INH. Typ I i II są określane jako HAE-INH [5] .

HAE jest przypisany w ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD 10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) do kodu D84.1 (Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH)) [6]. Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11 ma kod 4A00.14 [7].

Rysunek 1.
Typy HAE zdefiniowane w oparciu o poziom stężenia C1-INH. Opracowanie własna na podstawie [2, 3].



2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia HAE ma związek przede wszystkim z czynnikami genetycznymi. Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco, przy czym u części chorych możliwe są mutacje *de novo* (około 25% pacjentów). Najczęściej HAE typu I i II wynika z mutacji w genie SERPING1, prowadzących odpowiednio do niedoboru ilościowego (typ I) lub zaburzeń funkcji C1-INH (typ II) [8].

Niemal wszyscy chorzy z HAE-C1INH są heterozygotami, co oznacza, że posiadają mutację w jednym allelu genu SERPING1, zlokalizowanym na chromosomie 11. W literaturze opisano również rzadkie przypadki homozygotyczne. Do tej pory u niespokrewnionych pacjentów z HAE-C1INH typu I lub typu II zidentyfikowano ponad 1000 różnych mutacji. Najczęstszą zmianą genetyczną, występującą u niemal 80% przypadków, jest substytucja pojedynczej pary zasad. Rzadziej, bo u około 20% pacjentów, obserwuje się duże zmiany strukturalne w genie, takie jak częściowe delecje lub duplikacje [8].

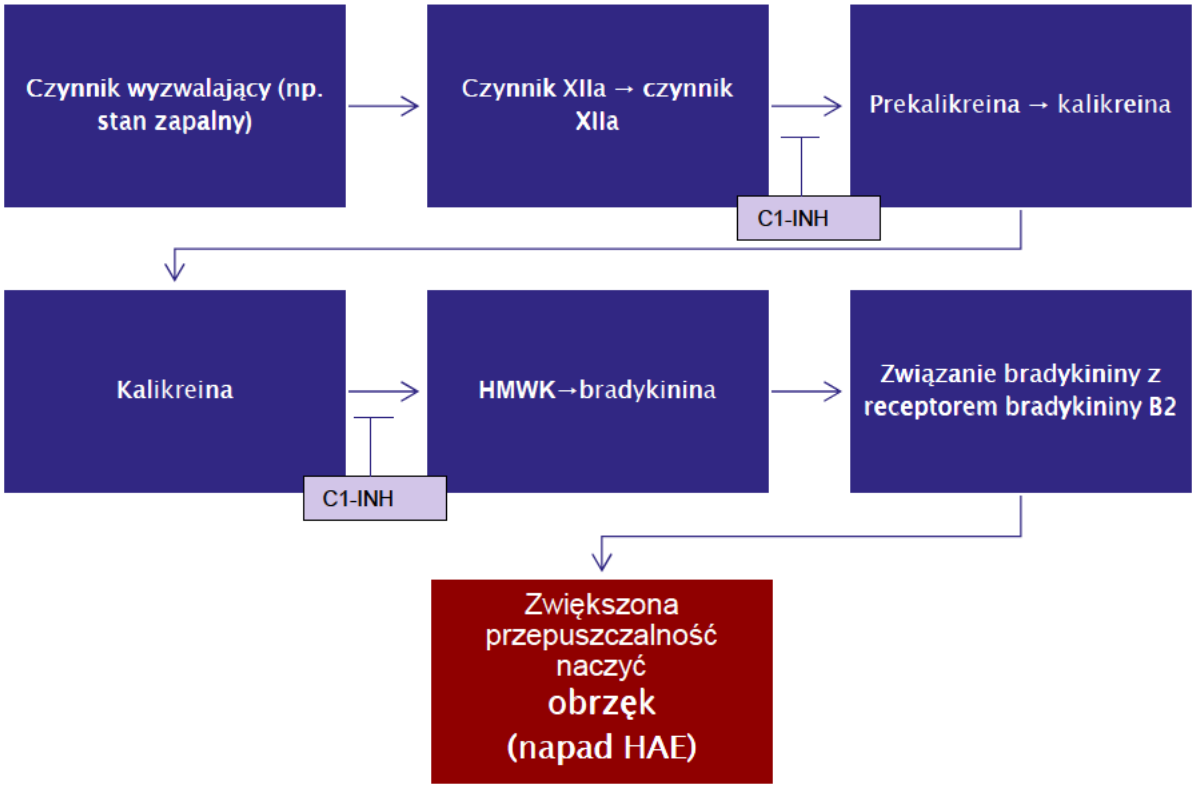
Kluczową rolę w patogenezie powstawania napadu HAE pełni C1-INH, który jest białkiem ostrej fazy należącym do inhibitorów proteaz serynowych (tzw. serpin). C1-INH pełni ważną funkcję regulacyjną w kilku kaskadach proteolitycznych i reguluje proces krzepnięcia krwi, przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz reakcje zapalne w układzie dopełniacza i układzie aktywacji kontaktowej. Układ aktywacji kontaktowej obejmuje regulację procesów krzepnięcia krwi oraz reakcji zapalnych [7].

Niedobór lub obniżona aktywność inhibitora C1-INH jaka występuje w HAE typu I i HAE typu II powoduje niewystarczającą kontrolę układu kalikreina–kinina w osoczu oraz niekontrolowaną produkcję bradykininy. W konsekwencji dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych i zwiększenia ich przepuszczalności, co prowadzi do rozwoju napadu obrzęku naczynioruchowego [4].

Powstawanie napadu HAE obejmuje kilka następujących po sobie etapów:

- wystąpienie czynnika inicjującego/wyzwalającego napad (np. uraz, zranienie, stan zapalny, stres) co prowadzi do przekształcenia czynnika XII w XIIa,
- przekształcenia przez czynnik XIIa prekalikreiny w kalikreinę,
- przekształcenie przez kalikreine kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (HMWK) w bradykininę,
- powstała bradykinina wiąże się z receptorem bradykininy B2, prowadząc do zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych i w konsekwencji do powstawania obrzęku (napadu HAE) [9, 10] (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat powstawania napadu HAE (opracowanie własne na podstawie [9, 10])



C1-INH – miejsca regulacji szlaku powstawania bradykininy przez C1-INH;
FXIIa – aktywowany czynnik XII; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; HMWK - kininogen o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*);

2.3. Diagnostyka

Z uwagi na rzadki charakter HAE może być trudny do rozpoznania. Chorzy mogą przez długi czas pozostawać niezdiagnozowani lub mieć błędnie postawioną diagnozę. U około jednej trzeciej pacjentów diagnoza opóźnia się o ponad 10 lat [11]. Przyczynami problemów diagnostycznych są najczęściej niewłaściwa interpretacja objawów, ale także niski poziom wiedzy na temat HAE. Dodatkowym czynnikiem wydłużającym czas do rozpoznania jest to, że osoby z HAE często nie zgłaszają się do lekarza, ignorując objawy. Pierwsza wizyta u lekarza następuje zazwyczaj, kiedy dopóki napady stają się częstsze lub bardziej nasilone, co zwykle ma miejsce w okresie dojrzewania [12–14].

Wczesne rozpoznanie HAE umożliwia opracowanie indywidualnie dostosowanej strategii leczenia, pacjenta mającej na celu zapobieganie napadom HAE i ich skuteczne kontrolowanie. Z kolei opóźniona diagnoza nasila wszystkie aspekty obciążenia chorobą HAE, prowadząc do pogorszenia sprawności fizycznej, zwiększonego ryzyka zgonu, negatywnych skutków psychologicznych oraz wyższych kosztów – zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich [12].

Kluczowe w ścieżce diagnostycznej jest zebranie dokładnego wywiadu przez lekarza. Występowanie HAE mogą sugerować objawy obejmujące nawracający obrzęk naczynioruchowy w obrębie kończyn, twarzy i genitaliów. Ponadto o występowaniu HAE mogą świadczyć:

- dodatni wywiad rodzinny,
- początek objawów w dzieciństwie lub okresie dojrzewania,
- nawracające, bolesne objawy ze strony jamy brzusznej,
- występowanie obrzęku górnych dróg oddechowych,
- brak odpowiedzi na standardowe leczenie przeciwalergiczne, takie jak leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, omalizumab czy adrenalina,
- występowanie tzw. objawów zwiastujących poprzedzających obrzęk,
- brak występowania bąbli pokrzywkowych (pokrzywki) [15].

Szczególnie ważne są testy, które oceniają stężenie i aktywność C1-INH oraz stężenie składowej C4 dopełniacza w surowicy/osoczu. Testy te mają charakter specjalistyczny i wykonywane są głównie w warunkach szpitalnych, dlatego pacjenci częściej otrzymują diagnozę w szpitalu niż w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W praktyce lekarz POZ, w przypadku podejrzenia HAE, kieruje chorego do ośrodka specjalistycznego. W celu potwierdzenia diagnozy HAE badania laboratoryjne powinny być powtórzone po 1–3 miesiącach, wykorzystując nową próbkę krwi [8].

Badania genetyczne nie są powszechnie zalecane do rozpoznawania HAE typu I i typu II. Wykrycie patogennego wariantu w genie SERPING1, który wpływa na poziom lub funkcję inhibitora C1INH, nie jest konieczne do potwierdzenia diagnozy. Natomiast badania genetyczne są niezbędne do rozpoznania HAE z prawidłowym C1-INH. U pacjentów z brakiem występowania napadów HAE określa się stężenie składowej dopełniacza C1q – w innych przypadkach badanie tej składowej nie jest konieczne [8].

Tabela 1.
Charakterystyczne wyniki badan laboratoryjnych w zależności od typu HAE [8]

Typ HAE	Stężenie C1-INH	Funkcjonalna aktywność C1-INH	C4	C1q[a]	Testy genetyczne
Typ I	↓	↓	↓	Norma	Mutacja genu SERPING1 (test niewymagany)
Typ II	Norma lub ↑	↓	↓	Norma	Mutacja genu SERPING1 (test niewymagany)
Typ nC1-INH	Norma	Norma	Norma	Norma	Specyficzne mutacje/niewykrywalne mutacje[b]

↓ - poniżej normy; ↑ - powyżej normy
a) Badanie wymagane jedynie przy ujemnym wywiadzie rodzinnym.
b) W przypadku HAE mC1-INH o nieznanej etiologii diagnostykę przeprowadza się przez wykluczenie innych typów choroby, mutacje genetyczne są niewykrywalne.

2.4. Epidemiologia

HAE jest chorobą rzadką. Ze względu na niepewność dotyczącą trafności diagnostycznej zarówno światowa jak i europejska chorobowość HAE jest trudna do określenia.

Prawdopodobnie też częstość występowania HAE jest niedoszacowana, ponieważ choroba występuje rzadko i zdarza się, że jest błędnie rozpoznawana.

Obecnie przyjmuje się, że globalna częstość występowania HAE wynosi około 1 na 50 000 osób. Częstość występowania HAE różni się pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi. Na przykład na Słowacji szacowana chorobowość wynosi około 2,4 na 100 tys. mieszkańców, podczas gdy w Finlandii wynosi około 1,7 w Norwegii 1,55, a we Włoszech około 1,5 na 100 tys. mieszkańców (Tabela 2) [16, 17].

Tabela 2.
Chorobowość HAE w poszczególnych krajach Europy [16, 17]

Kraj	Szacowana chorobowość (na 100 tys. osób)
Hiszpania	1,10
Norwegia	1,50
Dania	1,38
Szwecja	1,56
Finlandia	1,7
Włochy	1,51
Grecja	1,07
Słowacja	2,4

Nie odnaleziono wskaźników chorobowości, zapadalności i umieralności dotyczących pacjentów z HAE w Polsce.

Najnowsze polskie dane dotyczące epidemiologii HAE pochodzą z analizy weryfikacyjnej dotyczącej oceny wniosku o finasowanie produktu Orladeyo opublikowanej na stronie AOTMiT BIP w lipcu 2025 roku. Zgodnie z przytaczanymi w ww. analizie danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2024 roku w Polsce było około 1150 pacjentów w wieku ≥12 lat z rozpoznaniem ICD-10: D84 (Tabela 3). W analizie weryfikacyjnej dla produktu Orladeyo przytoczono także wypowiedzi 2 ekspertów klinicznych z których wynika, że liczba pacjentów w wieku ≥12 lat z HAE z nawracającymi napadami choroby, którzy wymagają leczenia zapobiegawczego wynosi około 450 pacjentów (Tabela 4) [18].

Dostępne są również dane dotyczące pacjentów w wieku ≥12 lat leczonych w ramach Programu Lekowego (PrL) B.122, którzy otrzymywali jedyny finansowany wówczas lek tj. lanadelumab. Zgodnie z tymi danymi w 2024 roku lanadelumab z programu B.122 otrzymało 67 chorych. Należy jednak pamiętać, że w 2024 roku kryteria programu lekowego były węższe, wymagając nie jak obecnie 6, a 12 ataków („udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.") [18].

Tabela 3.
Liczba pacjentów w wieku ≥12 lat z rozpoznaniem CD-10: D84.1 (dane NFZ publikowane w ramach Analiz weryfikacyjnych AOTMiT)

Źródło (rok publikacji)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025[a]
AWA Orladeyo (2025) [18]	486	459	434	482	397	597	822	1204	1147	537
AWA Takhzyro (2024)	-	277	292	313	268	363	469	605	-	-
AWA Berinert 2022	-	-	306	328	277	383	350	-	-	-
AWA Takhzyro 2020	-	-	295	274	-	-	-	-	-	-

a) Dane za pierwszą połowę roku.

Tabela 4.
Dane dotyczące liczebności pacjentów w wieku ≥12 lat, z nawracającymi napadami stosowane jest leczenie zapobiegawcze HAE typu I i IIa na podstawie opinii ekspertów przedstawione w AWA Orladeyo [18]

Ekspert	Obecna liczba pacjentów	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku
Ekspert 1	450	5–8
Ekspert 2	450	1–2

a) Uwzględniono pacjentów z minimum 6 atakami HAE z udokumentowanym użyciem leczenia ratunkowego w ciągu 6 ostatnich miesięcy.

Tabela 5.
Liczba pacjentów leczonych w PrL B.122 w latach 20222–2025 lanadelumabem [dane NFZ]

Substancja	Rok			
	2022	2023	2024	2025
Lanadelumab	18	53	67	81

NZF Programy lekowe: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe

2.5. Przebieg choroby, rokowanie

Objawy HAE zazwyczaj pojawiają się w dzieciństwie lub we wczesnej dorosłości, choć u niektórych osób mogą wystąpić już około 2. roku życia. Średni wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby wynosi zwykle od 5 do 11 lat. Według szacunków u około połowy pacjentów z HAE pierwszy napad choroby występuje przed ukończeniem 10. roku życia, a po okresie dojrzewania częstość oraz nasilenie napadów stopniowo się zwiększają. Wczesny początek objawów wiąże się zazwyczaj z cięższym przebiegiem choroby [19–21].

Napady HAE bywają wyzwalane przez czynniki takie jak uraz mechaniczny (w tym zabiegi stomatologiczne i chirurgiczne), infekcje, stres, wysiłek fizyczny czy wahania hormonalne (w tym ekspozycja na estrogeny), jednak u części chorych napady pojawiają się bez konkretnego bodźca. Obraz kliniczny HAE jest zróżnicowany i zależy od lokalizacji obrzęku (Rysunek 3). Napady najczęściej obejmują skórę i tkankę podskórną, manifestując się bolesnymi obrzękami twarzy (w tym warg i powiek), kończyn, dłoni i stóp oraz okolicy narządów płciowych. Obrzęk obejmujący twarz i wargi obejmuje około 3% epizodów obrzęku podskórnego i co szczególnie ważne, w 30% jest zapowiedzią obrzęku górnych dróg oddechowych [22–24].

Nieleczony napad HAE może trwać od 2–3 dni, sporadycznie do 5 dni [8, 25].

Najgroźniejszymi przypadkami obrzęku są te obejmujące górne drogi oddechowe, w tym krtań. Mogą one objawiać się chrypką, uczuciem przeszkody („guli") w gardle, trudnościami w połykaniu, a w przypadku progresji – stridorem (świstem krtaniowym) i dusznością wynikającymi ze zwężenia światła dróg oddechowych [26]. Obrzęk w obrębie krtani występuje u ponad 50% pacjentów co najmniej jeden raz w życiu [27]. **Obrzęk górnych dróg oddechowych wiąże się z ryzykiem uduszenia, zgonu lub trwałego uszkodzenia mózgu** [20]. Z tego względu napady w tej lokalizacji stanowią stan nagły wymagający pilnej oceny i leczenia. Częstą, bo występującą nawet w przypadku 48% napadów manifestacją HAE są napady brzuszne związane z obrzękiem ściany przewodu pokarmowego, przebiegające z silnym bólem brzucha, nudnościami, wymiotami i biegunką. Objawy te mogą naśladować „ostry brzuch", co w praktyce bywa przyczyną diagnostyki inwazyjnej lub nieuzasadnionych interwencji chirurgicznych [28, 29].

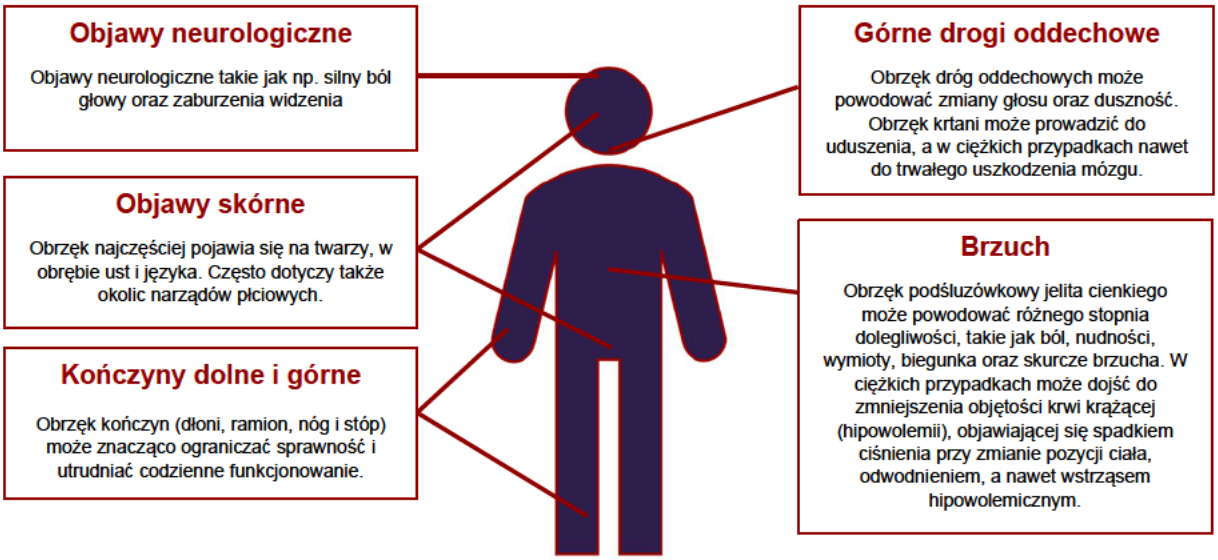
Napady skórne w obrębie kończyn zazwyczaj nie są groźne dla życia, ale należą do często występujących i dotyczą aż 45% napadów HAE. W przekrojowej ankiecie (badanie Adelphi Real World HAE Disease Specific Programme) przeprowadzonej wśród lekarzy leczących pacjentów z HAE w Europie (we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii) wykazano, że 88,2% ostatnich napadów HAE u pacjentów miało charakter obwodowy, natomiast 27,3% dotyczyło jamy brzusznej, a 8,8% krtani. Napady obwodowe powodują przejściowe zniekształcenie wyglądu i mogą wiązać się z dyskomfortem, co często utrudnia pacjentom wykonywanie codziennych czynności [28, 29].

Rokowanie u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) zależy przede wszystkim od rozpoznania choroby, dostępu do skutecznego leczenia doraźnego i profilaktycznego oraz edukacji pacjenta w zakresie postępowania w razie napadu. W przypadku braku podjęcia leczenia, obrzęk naczynioruchowy związany z HAE może prowadzić do potencjalnie śmiertelnych powikłań. Wyniki niemieckiego badania kohortowego obejmującego 728 pacjentów z HAE wykazały, że spośród 214 zmarłych pacjentów aż 70 (33%) zmarło wskutek uduszenia spowodowanego napadem obejmującym krtań. Co istotne, w 90% tych przypadków śmierć nastąpiła jeszcze przed rozpoznaniem HAE. Przytoczone badanie wykazało również, że średni wiek zgonu z powodu uduszenia wynosił 40,6 roku, co oznacza znaczące skrócenie oczekiwanej długości życia pacjentów z HAE [30].

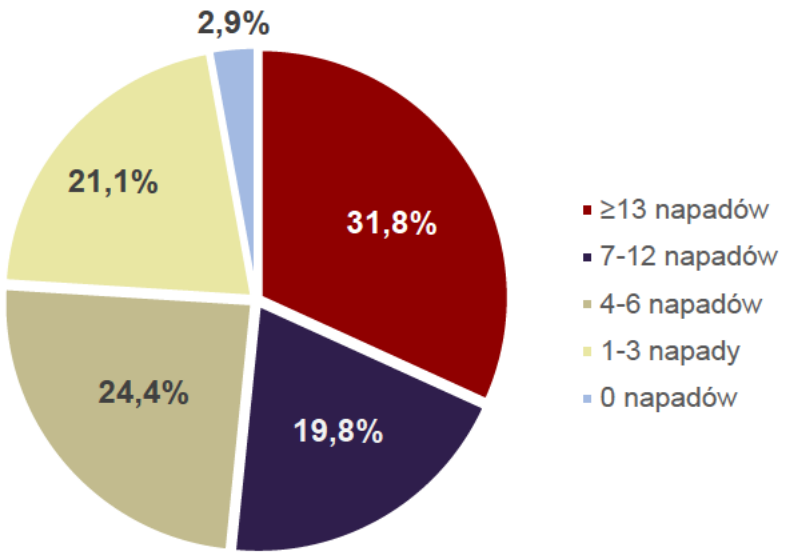
Istotnym elementem rokowania jest **nieprzewidywalność przebiegu HAE**. U wielu pacjentów napady różnią się częstością i lokalizacją, a także mogą występować okresy względnej stabilizacji przeplatane okresami zaostrzeń. Przebieg choroby jest zróżnicowany, jednak około połowa chorych doświadcza ponad 6 napadów w ciągu pół roku (Wykres 1Wykres 1). U wielu pacjentów może występować ponad 20 napadów HAE rocznie. Zdarzają się także pacjenci, u których częstotliwość ataków przekracza 50 rocznie [25]. U większości pacjentów (około 90%) niezbędne jest zastosowanie leków doraźnych zwalczających napad [31].

Zmienność kliniczna HAE stanowi obciążenie duże obciążenie dla pacjent, ponieważ utrudnia planowanie życia codziennego, pracy i aktywności społecznej oraz zwiększa ryzyko nagłych zdarzeń wymagających pilnej interwencji [23].

Rysunek 3.
Objawy HAE (opracowanie własne na podstawie [20, 26, 28, 32, 33])



Wykres 1.
Liczba napadów HAE występujących w ciągu 6 miesięcy – wyniki badania ankietowego Mendivill 2021 [34]



Źródło grafiki: publikacja Mendivill 2021 [34].

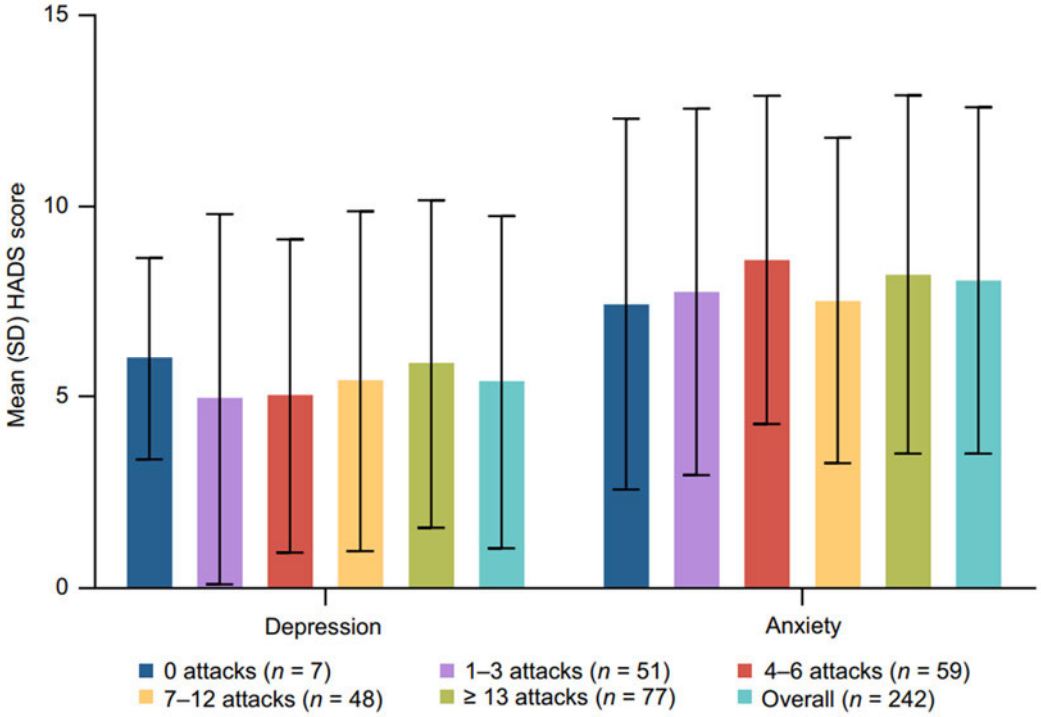
2.6. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów

Nieprzewidywalność w zakresie występowania i nasilenia napadów HAE ma znaczny wpływ na jakość życia pacjentów. W amerykańskim badaniu ankietowym Banerji 2020 połowa z 445 pacjentów z HAE zgłaszała lęk, a 24% obserwowało u siebie objawy depresji związane z przebiegiem choroby [35]. W innym badaniu ankietowym, przeprowadzonym wśród 457 pacjentów, aż 43% udzieliło odpowiedzi wskazujących na występowanie co najmniej łagodnych objawów depresji związanych z HAE [36, 37].

W nieinterwencyjnym badaniu Mendivil 2021, którego celem było określenie obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta, odnotowano, że spośród 242 osób biorących udział w badaniu odpowiednio 38% i 17% pacjentów zgłaszało umiarkowany do ciężkiego poziom lęku oraz depresję. Obniżona jakość życia pacjentów była powiązana z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych, ocenianych za pomocą testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT; ang. *angioedema control test*) i Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS). Wyniki uzyskane w skali HADS wskazywały na ogólnie wysoką częstość występowania lęku wśród badanych pacjentów, szczególnie w przypadku występowania 4–6 ataków i ≥13 ataków w ciągu 6 miesięcy (Wykres 2). W badaniu Mendivil 2021 przedstawiono również analizę oceny jakości życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL; ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*). Uzyskane wyniki wykazały, że najwyższe pogorszenie jakości życia pacjentów z HAE występuje w domenie odczuwania lęku i wstydu (Wykres 3). Ogólnie wyniki przytoczonego badania wskazują, że pomimo dostępności do leczenia doraźnego i profilaktycznego, pacjenci z HAE wciąż doświadczają obciążenia chorobą w zakresie zdrowia psychicznego [38].

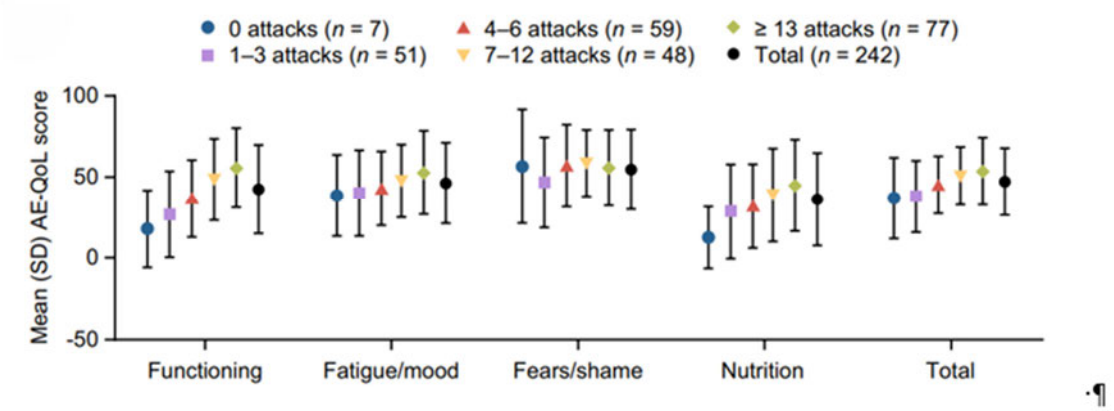
Wieloośrodkowe tureckie badanie przekrojowe Gungoren 2026 z udziałem 82 pacjentów z HAE wykazało, że na jakość życia wpływa konkretna lokalizacja napadów. Pacjenci doświadczający napadów w obrębie kończyn ($p < 0,001$) oraz krtani/gardła ($p = 0,028$) mieli istotnie gorsze wyniki określane skalą AESCT w porównaniu z pacjentami doświadczającymi napadów w innych lokalizacjach, co wskazuje na gorszą kontrolę choroby. Wyniki AE-QoL wykazały pogorszoną jakość życia we wszystkich lokalizacjach napadów. Analiza poddomen wykazała, że napady brzuszne istotnie wpływały na funkcjonowanie ($p = 0,005$) oraz obszar związany z jedzeniem ($p = 0,037$). Napady obejmujące twarz/szyję oraz krtań/gardło były związane ze znacznym pogorszeniem w poddomenach: zmęczenie/nastrój ($p = 0,002$; $p = 0,003$), funkcjonowanie ($p = 0,044$; $p = 0,002$) oraz lęk/wstyd ($p = 0,039$; $p = 0,005$) [39].

Wykres 2.
Lęk i depresja powiązana z HAE ocenione skalą HADS



HADS - Szpitalna skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
Wyższy wynik oznacza pogorszenie.
Źródło grafiki: publikacja Mendivil 2021 [38].

Wykres 3.
Jakość życia pacjentów z HAE oceniona testem AE-QoL



AE-QoL - kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL; ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*).
Źródło grafiki: publikacja Mendivil 2021 [38].

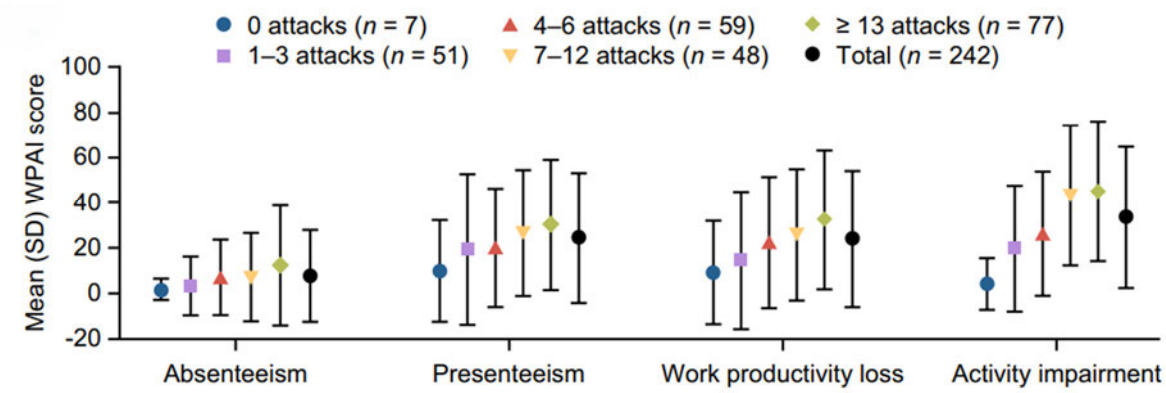
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Zachorowanie na HAE może generować zarówno bezpośrednie jak i pośrednie koszty społeczno-ekonomiczne. W ramach badania obserwacyjnego HAEBOIS-Europe przedstawiono dane dotyczące pacjentów z HAE oraz ich opiekunów. Spośród 164 pacjentów z Hiszpanii, Niemiec i Danii, 56% zgłaszało nieobecność w szkole lub pracy podczas ostatniego napadu choroby. Ponadto 41% badanych wskazało, że HAE w przeszłości ograniczyło ich możliwości edukacyjne i uniemożliwiło osiągnięcie

takiego poziomu wykształcenia, jaki chcieliby zdobyć. Z kolei 69% pacjentów przyznało, że z powodu choroby nie mogli rozważać podjęcia niektórych zawodów. Co więcej, w omawianym badaniu występowanie napadów HAE u ponad połowy pacjentów (54%) wiązało się z wizytą na oddziale ratunkowym, a u około 14% z hospitalizacją [14, 40].

HAE ma wpływ na obciążenie zasobów systemu ochrony zdrowia. Jak wskazują wyniki nieinterwencyjnego badania Mendivil 2021 obejmującego pacjentów z HAE pochodzących z 7 krajów świata (Australia, Austria, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Szwajcaria i Wielka Brytania) w ciągu jednego roku aż 97% pacjentów korzystało z konsultacji z pracownikiem ochrony zdrowia. Co więcej, w skali roku 37% zgłosiło więcej niż jedną wizytę na oddziale ratunkowym związaną z HAE, 19% wymagało hospitalizacji, a 18% skorzystało z opieki medycznej w trybie pilnym. Innym obszarem na który wpływa HAE jest produktywność zawodowa pacjenta. W badaniu Mendivil 2021 utrata zdolności do pracy została oceniona przy użyciu Kwestionariusza Produktywności Pracy i Ograniczeń w Codziennym Funkcjonowaniu (WPAI; ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*). Średni wynik WPAI wynosił 25% dla prezenteizmu (obecności w pracy pomimo choroby), 24% dla spadku produktywności w pracy oraz 34% dla ograniczenia codziennej aktywności (Wykres 4) [38].

Wykres 4.
Produktywność i ograniczenie aktywności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów z HAE ocenione w skali WPAI



Źródło grafiki: publikacja Mendivil 2021 [22].

Obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu HAE związane jest nie tylko z kosztami leczenia czy ogólnie kosztami medycznymi, ale również z kosztami wynikającymi z wymienionej wyżej utraconej produktywności pacjentów. Badanie przeprowadzone wśród 88 dorosłych mieszkańców Holandii z HAE wykazało, że koszty związane ze spadkiem produktywności wynosiły średnio 468 Euro (€) na pacjenta miesięcznie co stanowi około 25% wszystkich kosztów związanych z chorobą. Kwota ta obejmowała 113 € spowodowane krótkotrwałą nieobecnością w pracy, 191 € związane z długotrwałą absencją, 55 € przypisane obniżonej efektywności podczas pracy (prezenteizmu) oraz 109 € dotyczące pracy nieodpłatnej (Tabela 6) [41].

Tabela 6.
Koszty związane z HAE (dane holenderskie z 2021 roku) [41]

Kategoria kosztów		Koszt na jednego pacjenta/ na miesiąc
Koszty ogółem		1897 €
Medyczne ogółem		1406 €
Koszty utraconej produktywności ogółem	Ogółem	468 €
	Prezenteizm	55 €
	Krótkoterminowy absenteizm	113 €
	Długoterminowy absenteizm	191 €
	Praca nieodpłatna	109 €
Nieoficjalna opieka medyczna		24 €

2.8. Metody leczenia

HAE jest chorobą nieuleczalną. Dostępne opcje leczenia zapewniają kontrolę objawów choroby. W ramach terapii HAE wyróżnia się:

- terapię doraźną,
- terapię profilaktyczną, w tym:
  - krótkoterminową terapię profilaktyczną,
  - długoterminową (rutynową) terapię profilaktyczną

TERAPIA DORAŹNA

Leczenie doraźne stosowane jest przy występowaniu napadu HAE i służy zatrzymaniu rozwoju obrzęku oraz złagodzenia objawom towarzyszącym napadom choroby. W ramach leczenia doraźnego napadów HAE możliwe jest zastosowanie dożylnej terapii substytucyjnej C1-INH z wykorzystaniem produktów osoczopochodnych takich jak Berinert®, Cinryze®, Ruconest® [15].

TERAPIA PROFILAKTYCZNA (RUTYNOWA)

Krótkoterminowa terapia profilaktyczna jest stosowana przed zabiegami chirurgicznymi lub zabiegami stomatologicznymi, które mogą wyzwolić napad HAE. W przypadku tego typu terapii stosowane są leki stosowane w ramach doraźnego leczenia, a więc leki osoczopochodne (Berinert® i Cinryze®) [15].

Długoterminowa terapia profilaktyczna polega na regularnym stosowaniu leków, które zmniejszają obciążenie związane z HAE poprzez aktywne zapobieganie napadom. **Celem długoterminowej profilaktyki HAE jest osiągnięcie pełnej kontroli nad objawami i występowaniem napadów choroby oraz normalizacja życia pacjentów.** Obecnie w ramach długoterminowej profilaktyki HAE dostępnych jest kilka leków, które różni mechanizm działania i forma podania (Tabela 7).

Tabela 7.
Obecnie zarejestrowane przez EMA/FDA leki stosowane w długoterminowej profilaktyce HAE

Lek (nazwa handlowa)	Rejestracja		Mechanizm działania	Droga podania	Schemat dawkowania	Wymaga wizyty w placówce medycznej?
	EMA	FDA				
Donidalorsen (Dawnzera)	2026	2025	Zmniejszenie poziomu bradykininy poprzez ograniczenie produkcji prekalikreiny (PKK)	Podskórnie	**Raz na 4 tygodnie lub raz na 8 tygodni**	TAK (możliwa kontynuacja leczenia w warunkach domowych)
Lanadelumab (Takhzyro)	2018	2018	Zmniejszenie poziomu bradykininy poprzez inhibicję kalikreiny	Podskórnie	**Raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie**	TAK (możliwa kontynuacja leczenia w warunkach domowych)[a]
Berotralstat (Orladeyo	2024	2020	Zmniejszenie poziomu bradykininy poprzez inhibicję enzymu kalikreiny	Doustnie	**Raz dziennie**	NIE
Garadacymab (Andembry)	2025	2025	Hamowanie aktywność czynnika krzepnięcia XII co prowadzi do zablokowania konwersji PKK do kalikreiny	Podskórnie	**Raz na 4 tygodnie**	TAK (możliwa kontynuacja leczenia w warunkach domowych)
C1-INH SC (Berinert)	2013	2009	Inhibicja C1 - esterazy	Podskórnie	**Dwa razy w tygodniu**	TAK
C1-INH IV (Cinryze)	2011	2008	Inhibicja C1 - esterazy	Dożylnie	**Co 3 lub 4 dni**	TAK[a]

W Polsce refundacją objęty jest lanadelumab i berotralstat w ramach programu lekowego B.122.
a) Na podstawie informacji zawartych w ChPL Cinryze istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podania. Lekarz przepisujący lek jest odpowiedzialny za wyznaczenie pacjentów, którzy mogą stosować produkt w domu lub samodzielnie podawać produkt leczniczy Cinryze [42].

Zarejestrowany w lutym 2026 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicine Agency*), a wcześniej w sierpniu 2025 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) **donidalorsen (produkt leczniczy Dawnzera™)** to pierwszy w swojej klasie oligonukleotyd antysensowny, który wiąże się z kwasem rybonukleinowym (mRNA) prekalikreiny (PKK) w wątrobie, głównym miejscu produkcji PKK w osoczu. Donidalorsen promuje degradację kodującego mRNA PKK i znacząco zmniejszając poziom białka PKK w osoczu oraz produkcję bradykininy. **Innowacyjny mechanizm działania donidalorsenu polega więc na wyciszeniu genów odpowiedzialnych za syntezę PKK**. W przeciwieństwie do donidalorsenu działanie innych leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce HAE opiera się jak w przypadku C1-INH na dostarczaniu egzogennego C1-INH lub jak w przypadku lanadelumabu na bezpośrednim hamowaniu aktywności kalikreiny. Wskazanie rejestracyjne donidalorsenu obejmuje rutynową profilaktykę nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku 12 lat i starszych [43].

Przy opracowywaniu donidalorsenu zastosowano technologię antysensownego sprzężenia ligandu zwiększającą tym samym siłę działania leku o prawie 30% w porównaniu z formą nieskoniugowaną, umożliwiając jej wychwyt przez komórki wątroby. Wymieniona technologia pozwala na stosowanie donidalorsenu w mniejszych dawkach i rzadszych niż cotygodniowe podawanie, zapewniając dobrą tolerancję i korzyści terapeutyczne pacjentom [44–46].

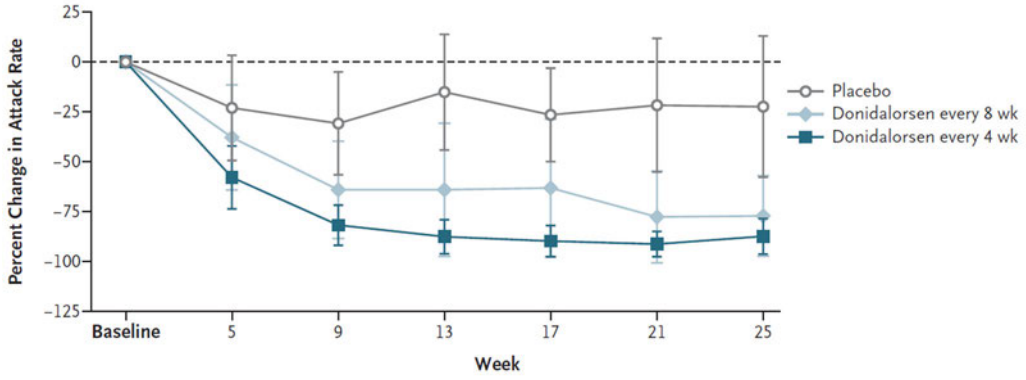
Donidalorsen stosowany jest podskórnie raz w miesiącu, z unikalną opcją zmiany na dawkowanie raz na dwa miesiące. Możliwość zmniejszonej częstotliwości stosowania donidalorsenu zapewnia większą elastyczność i wyższy poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez

pacjentów tzw. *adherence.* Pozostałe podskórne leki wskazane w długoterminowej profilaktyce HAE wymagają częstszego stosowania – lanadelumab jest stosowany co 2 lub 4 tygodnie, a garadacymab co 4 tygodnie. Zarejestrowany doustny lek – berotralstat – wymaga z kolei codziennego dawkowania. Co ważne, donidalorsen może być stosowany samodzielnie przez pacjenta, przy użyciu wygodnego w obsłudze półautomatycznego wstrzykiwacza [43].

Oprócz większej częstotliwości podawania, obecnie dostępne terapie stosowane w długoterminowej profilaktyce wiążą się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, które dodatkowo zwiększają obciążenie chorobą. Przykładowo w badaniu klinicznym APeX-2 u 58% pacjentów stosujących berotralstat, występowały zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego [47]. Pojawiają się także zdarzenia związane z podaniem leków - spośród pacjentów leczonych lanadelumabem w ramach badania klinicznego HELP u 47% występował ból w miejscu wstrzyknięcia [48]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Mendivil 2023 obejmującym 225 pacjentów leczonych przede wszystkim lekami osoczopochodnymi C1-INH (55%) i lekami androgenowymi 29% pacjentów najczęściej zaprzestawało leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych [23].

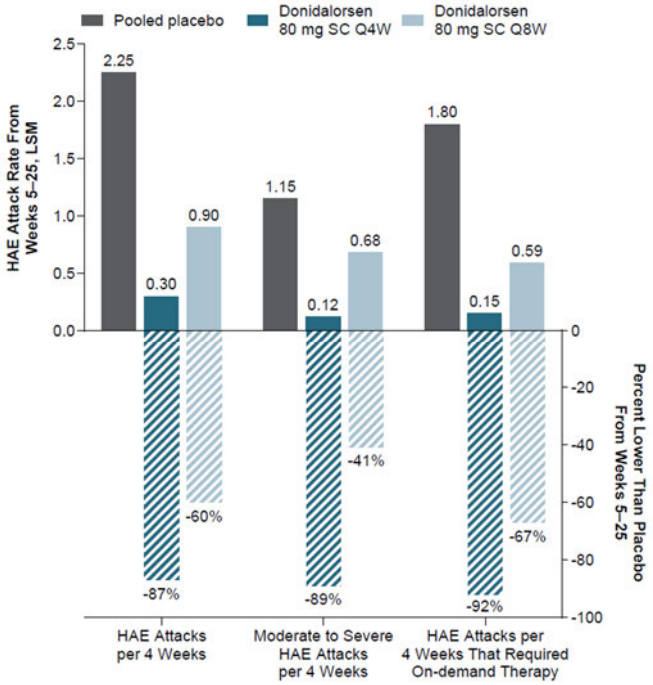
Donidalorsen cechuje się szeroką bazą dowodową. Skuteczność i bezpieczeństwo donidalorsenu zostały potwierdzone w 2 badaniach randomizowanych II i III fazy oraz w ich przedłużeniach [46, 49]. W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu rejestracyjnym III fazy o akronimie OASIS-HAE wykazano, że donidalorsen w dawce 80 mg podawany co 4 tygodnie (DON Q4W) przyczynia się do istotnej statystycznie, 81-procentowej redukcji miesięcznego wskaźnika napadów HAE w porównaniu z placebo w okresie 25 tygodni (Wykres 5). Uzyskano także 89-procentową redukcję wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz 92-procentową redukcję wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego dla porównania DON Q4W z placebo (Wykres 6). Jednocześnie profil bezpieczeństwa i tolerancji donidalorsenu był akceptowalny, ponieważ wszystkie zdarzenia niepożądane zgłoszone w trakcie badania miały łagodny charakter i nie były poważne. U maksymalnie 20% pacjentów pojawiały się zdarzenia niepożądane związane z podaniem. Ponadto u pacjentów stosujących donidalorsen wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia. Pacjenci leczeni donidalorsenem zgłaszali istotną poprawę względem placebo w zakresie funkcjonowania, lęku i wstydu oraz odżywiania ocenianych kwestionariusze AE-QoL (Wykres 7) [49].

Wykres 5.
Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS-HAE)



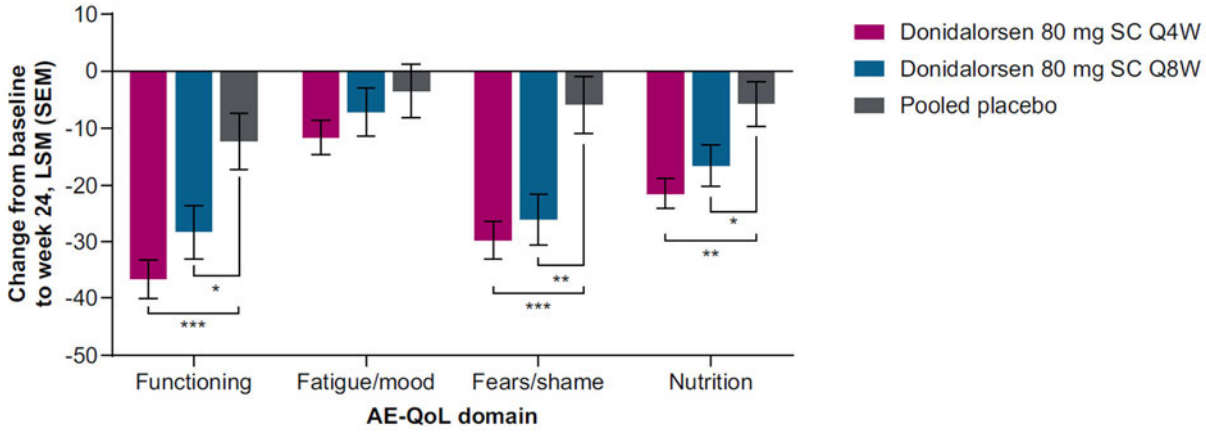
Źródło: Riedl 2024a [49].

Wykres 6.
Zmiana wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25) (OASIS-HAE)



Źródło: Riedl 2024a [49].

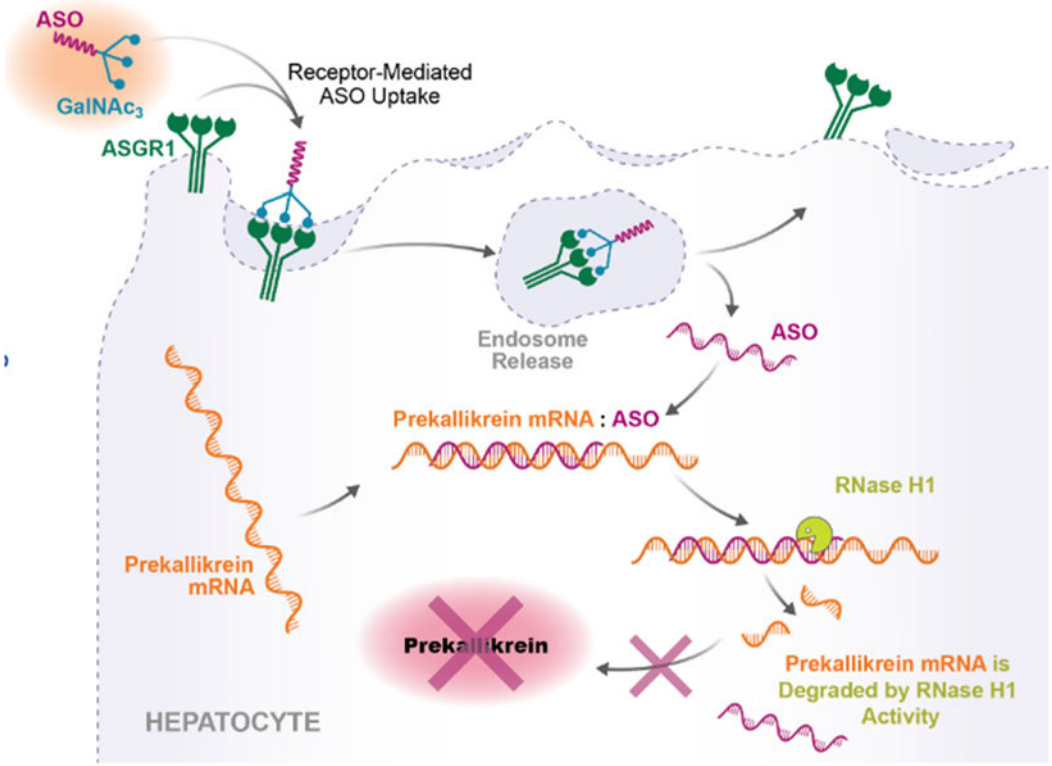
Wykres 7.
Zmiana względem baseline w 24 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach (OASIS-HAE)



*p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001
Źródło: Riedl 2025a [50].

Utrzymywanie wysokiej skuteczności i dobry profil bezpieczeństwa donidalorsenu zostały również potwierdzone w rocznym przedłużeniu badania OASIS-HAE o akronimie OASISplus-OLE. W ramach badania OASISplus uwzględniono także kohortę Switch obejmującą pacjentów, którzy zmieniali terapię lanadelumabem, berotralstatem lub C1-INH na leczenie donidalorsenem. Pacjenci, którzy zmienili wcześniejszą terapię długoterminowej profilaktyki HAE na donidalorsen, odnotowali średnio 62-procentowy spadek częstości napadów. Wynik ten wskazywał na dodatkowe ograniczenie liczby ataków HAE w trakcie zmiany leczenia. Wśród pacjentów z kohorty Switch przeprowadzono także analizę preferencji leczenia [51]. Jest to jedyna jak dotąd analiza preferencji odnośnie do konkretnego leczenia pacjentów z HAE – wyniki tej analizy przedstawiono szerzej w Rodz. 2.9.2 niniejszego dokumentu.

Wykres 8.
Mechanizm działania donidalorsenu



Źródło grafiki: Prezentacja konferencyjna Tachdjian 2024 [52].

2.9. Potrzeby medyczne pacjentów

2.9.1. Wyzwania terapeutyczne w HAE

Pomimo dostępności na rynku kilku opcji terapeutycznych pacjenci z HAE charakteryzują się wciąż niezaspokojonymi potrzebami medycznymi:

HAE to choroba rzadka, przewlekła, która ze względu na swoją specyfikę i ryzyko występowania napadów w znaczący sposób obniża jakość życia pacjentów. Wprowadzenie terapii doraźnych (*on-demand*) oraz profilaktyki długoterminowej istotnie poprawiło możliwości kontroli choroby. Niemniej nadal istnieje duża, niezaspokojona potrzeba dostępu do nowych opcji terapeutycznych, które odpowiadałyby na kluczowe oczekiwania leczenia tzn. zapewniałyby bezpieczeństwo i skuteczność, a jednocześnie w jak najmniejszym stopniu wpływałyby na codzienne funkcjonowanie chorych.

U pacjentów niepoddawanych terapii może dochodzić nawet do ponad 20 napadów rocznie. Około 3% z występujących napadów HAE dotyczy jamy ustnej i warg, co może prowadzić do obrzęku górnych dróg oddechowych oraz uduszenia. Zgodnie z wynikami badania klinicznego HELP odsetek pacjentów wolnych od napadów HAE leczonych lanadelumabem wynosi w 6. miesiącu terapii maksymalnie 44% [48]. Pomimo leczenia aktualnie dostępnymi terapiami większość, bo około 60% pacjentów z HAE nadal

doświadcza napadów pomimo stosowania dostępnych terapii profilaktyki długoterminowej [53]. Ryzyko kolejnych napadów rzutuje na stan pacjentów. Nawet 38% pacjentów odczuwa lęk związany z możliwością wystąpienia kolejnego napadu choroby. Wiele osób żyjących z tą chorobą zmaga się także z ciągłym strachem przed wystąpieniem napadów w obrębie gardła.

Napady HAE mają znaczący wpływ na jakość życia pacjentów i ich rodzin — zarówno w trakcie napadów choroby, jak i w okresach pomiędzy nimi. Pacjenci z HAE częściej niż pacjenci zdrowi doświadczają także objawów depresji – u około 43% pacjentów obserwuje się co najmniej łagodne symptomy depresyjne [54].

Wysoka częstotliwość i uciążliwy sposób podawania obecnie dostępnych terapii długoterminowych HAE prowadzi do niezadowolenia pacjentów, co podkreśla potrzebę nowych, alternatywnych i skutecznych terapii. Badanie kliniczne HELP OLE wykazało, że około 47% pacjentów leczonych lanadelumabem za pomocą ampułkostrzykawek odczuwało ból w miejscu wstrzyknięcia. Wielu pacjentów pozostaje rozczarowanych brakiem skutecznych opcji leczenia [48, 55]. Obecny system leczenia nie posiada jasnego protokołu dla pacjentów zmieniających długoterminową profilaktykę, co ogranicza porównywalność terapii i dostęp pacjentów do nich.

Obecnie dostępne terapie na żądanie i terapie stosowane w ramach długoterminowej profilaktyki prowadzą do zdarzeń niepożądanych, które zaostrzają przebieg choroby. W szczególności berotralstat wiąże się ze słabą tolerancją ze strony przewodu pokarmowego – u 58% pacjentów wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego związane z jamą brzuszną. Dane pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego obejmującego pacjentów z sześciu krajów leczonych w ramach długoterminowej profilaktyki w ramach HAE wykazał, że 29% pacjentów zgłasza „nietolerowane działania niepożądane leku” jako powód przerwania terapii.

2.9.2. Preferencje pacjentów

W ramach badania OASISplus-*Switch* uwzględniono kohortę pacjentów, którzy zmienili rutynowe leczenie z zastosowaniem innego leku na leczenie donidalorsenem (*Switch cohort patients*). Co istotne, jedynie dla donidalorsenu istnieje badanie kliniczne oceniające preferencje pacjentów odnośnie do stosowania konkretnego leku w HAE.

Kohorta *Switch* uwzględniła 64 pacjentów, spośród których:

- 31 stosowało wcześniej lanadelumab,
- 11 stosowało wcześniej berotralstat,
- 22 stosowało lek z grupy inhibitorów C1-INH.

Poza skutecznością, bezpieczeństwem i jakością życia (opisanych w Analizie Klinicznej) w kohorcie *Switch* analizowano preferencje pacjentów dotyczące leczenia. Spośród wszystkich pacjentów, **85% preferowało donidalorsen względem poprzednio stosowanego leczenia**. Donidalorsen był

preferowany względem podawanego doustnie berotralstatu przez 90% pacjentów, a względem lanadelumabu przez 72% pacjentów (Wykres 9).

Najczęstszą wskazywaną przyczyną preferencji donidalorsenu względem poprzedniego leczenia była:

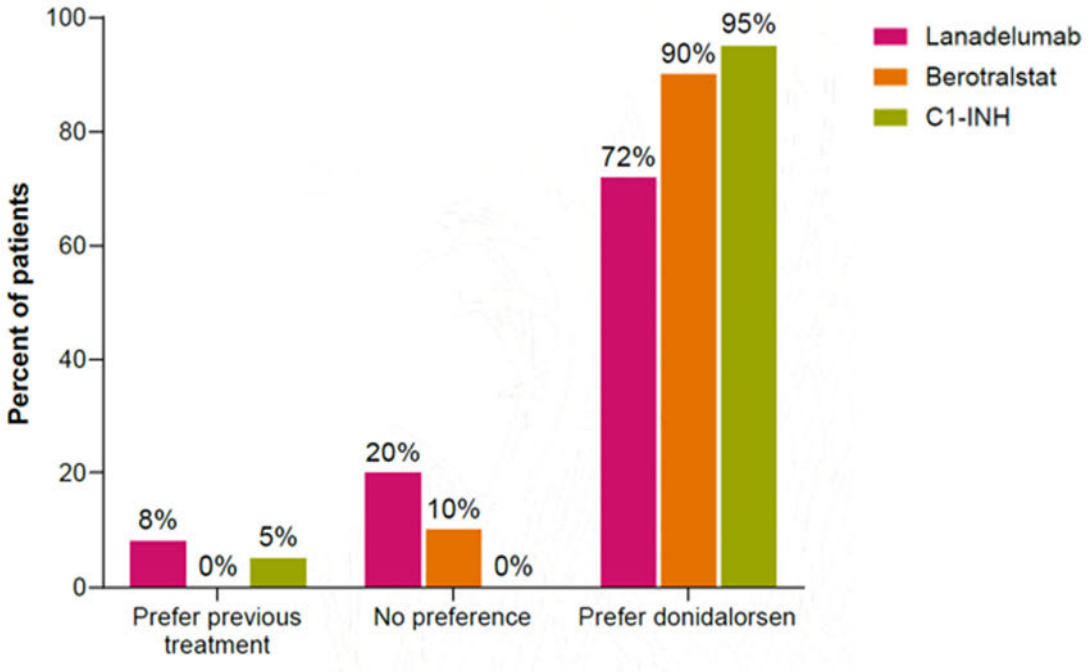
- krótszy czas podania (65% odpowiedzi pacjentów),
- lepsza kontrola choroby (63% odpowiedzi pacjentów),
- mniejszy ból w miejscu podania leku (50% pacjentów) [51].

W przypadku preferowania donidalorsenu względem lanadelumabu najczęściej wskazywano na występowanie mniejszego bólu w miejscu podania (52%). Pozostałe przyczyny wyższej preferencji tzn. krótszy czas podania i lepsza kontrola choroby były wskazywane przez 40% pacjentów.

Wśród pacjentów, którzy preferowali donidalorsen względem berotralstatu 80% pacjentów wskazało jako główną przyczynę preferencji lepszą kontrolę choroby (Wykres 10).

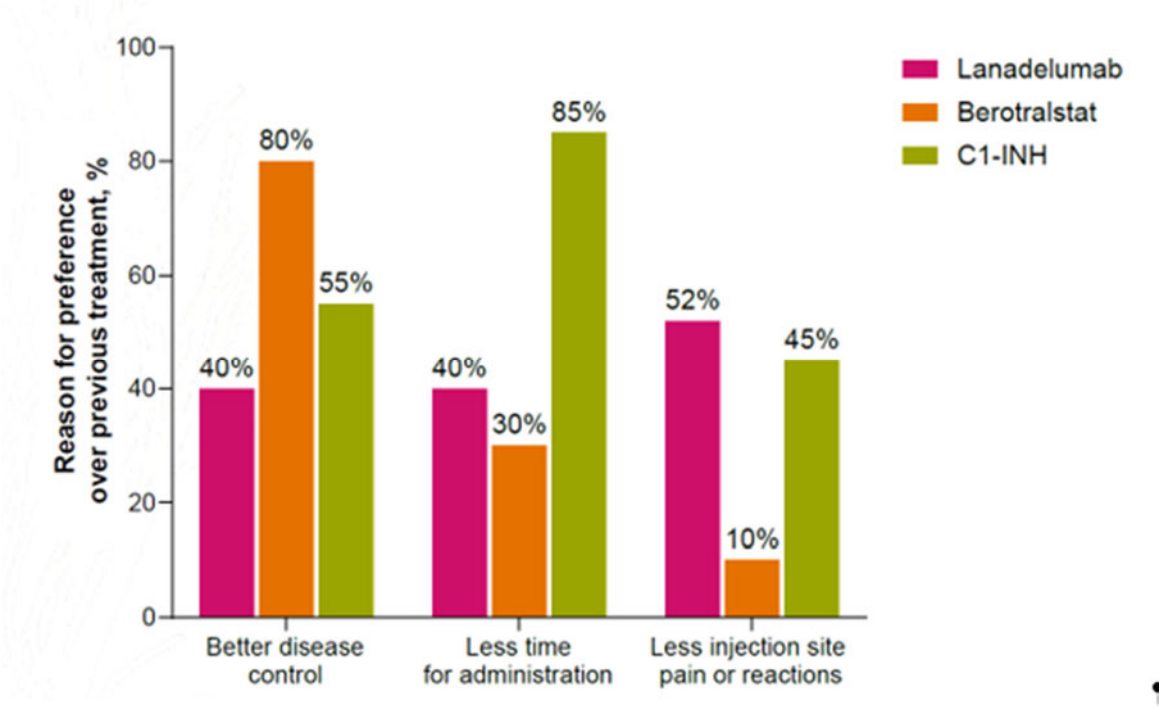
Analiza kohorty *Switch* badania OASISplus wykazała bardzo wysoką preferencję odnośnie do stosowania donidalorsenu względem innych leków stosowanych w ramach długoterminowej profilaktyki HAE w tym lanadelumabu i berotralstatu.

Wykres 9.
Preferencje pacjentów względem poprzedniego leczenia – kohorta *Switch* badania OASISplus



Źródło grafiki: publikacja Riedl 2025 [51].

Wykres 10.
Przyczyny preferencji donidalorsenu względem poprzedniego leczenia – kohorta *Switch* badania OASISplus



Źródło grafiki: publikacja Riedl 2025 [51].

2.10. Ocena efektu terapeutycznego

Celem długoterminowej profilaktyki HAE jest osiągnięcie pełnej kontroli nad objawami i występowaniem napadów choroby oraz normalizacja życia pacjentów. Do ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii należą:

- punkty końcowe związane z występowaniem napadów HAE w określonym czasie, w tym,
  - wskaźnik napadów niezależnie od stopnia nasilenia,
  - wskaźnik napadów o określonym nasileniu (umiarkowanym, ciężkim),
  - zmiana wskaźnika napadów względem wartości wyjściowej,
- odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako odsetek pacjentów z konkretnym poziomem redukcji napadów HAE (w badaniu rejestracyjnym dla donidalorsenu o akronimie OASIS-HAE uwzględniono odsetek pacjentów z co najmniej 50-, 70- i 90-procentową redukcją napadów względem wartości wyjściowej) [51].

W ramach oceny skuteczności terapii długoterminowych stosowanych w HAE ocenia się także uzyskanie kontroli choroby. Narzędziem służącym do oceny uzyskania kontroli HAE jest test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT; ang. *angioedema control test*). Test AECT to zwalidowane narzędzie służące do samooceny dla pacjentów, u których występuje nawracający obrzęk naczynioruchowy. W ramach testu pacjenci wypełniają kwestionariusz złożony z 4 pytań dotyczących występowania obrzęku naczynioruchowego [56].

Pacjent udziela jednej z 5 możliwych odpowiedzi Maksymalna punktacja AECT wynosi 16 punktów, przy czym:

- ≥10 punktów oznacza dobrze kontrolowany obrzęk naczynioruchowy,
- <10 punktów słabo kontrolowany obrzęk naczynioruchowy [56].

Kwestionariusz testu AESCT przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Ocena bezpieczeństwa terapii w HAE obejmuje:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. adverse event), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. serious adverse event), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej.

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Od 2025 roku jest dostępna wersja 6.0 kryteriów NCI CTCAE [57] W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii OASIS-HAE stosowano kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0 [49].

Ważnym punktem końcowym ocenianym w terapii HAE jest jakość życia pacjentów. Specyficznym, zwalidowanym kwestionariuszem oceniającym jakość życia pacjentów z HAE jest kwestionariusz oceny jakości życia związanej z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL; ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusz AE-QoL składa się z 17 pytań, na które pacjent udziela odpowiedzi w 5-stopniowej skali Wyniki testu przeliczane są na 100 punktów, a niższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta czyli mniejsze obciążenie chorobą [58, 59].

Kwestionariusz testu AE-QoL przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w HAE zidentyfikowano 10 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy opis wytycznych praktyki klinicznej ogranicza się do zaleceń dotyczących **długoterminowej profilaktyki HAE**.

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu HAE

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)	Zalecenia dotyczące klasyfikacji i diagnostyki pacjentów z HAE	2025	[8]
	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego i monitorowania pacjentów z HAE	2025	[60]
World Allergy Organization i European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z HAE	2022	[61]
European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA))	Zalecenia dotyczące klasyfikacji, diagnostyki postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobami autozapalnymi i autoimmunologicznymi, w tym HAE	2020	[62]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Garadacimab w rutynowej terapii pacjentów z HAE w wieku ≥12 lat	2025	[63]
	Berotralstat stosowany w rutynowej terapii HAE	2021	[64]
	Lanadelumab stosowany w rutynowej terapii HAE pacjentów z HAE w wieku ≥12 lat	2019	[65]
United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z HAE w wieku ≥12 lat	2021	[21]
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)	Zalecenia dotyczące klasyfikacji, diagnostyki postępowania terapeutycznego u pacjentów z HAE	2022	[66]
The International Steering Committee (StCom) and Taskforce and the HAWK Group	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów pediatrycznych z HAE	2026	[67]

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej podkreśla się fakt, iż celem leczenia HAE jest osiągnięcie kontroli choroby, która umożliwia normalizację codziennego funkcjonowania i poprawia jakość życia pacjenta, a realizacja tego celu jest aktualnie możliwa w oparciu o długoterminową profilaktykę. Decyzja o rozpoczęciu długoterminowej profilaktyki podejmowana jest przez lekarza biorącego pod uwagę stan i indywidualne cechy pacjenta [21, 60, 61, 66, 67].

Wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji donidalorsenu [1] – jest to prawdopodobna przyczyna braku zaleceń klinicznych odnoszących się do tego leku. Niemniej w dokumencie PTA 2025 i *The International Steering Committee and Taskforce* 2026 wymienia się donidalorsen jako lek objęty badaniami klinicznymi, który w przyszłości będzie kolejną charakteryzującą się wysoką skutecznością opcją leczenia pacjentów z HAE (Rysunek 4).

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przed rejestracją donidalorsenu jako leczenie 1. linii w długoterminowej profilaktyce HAE wymieniają następujące leki:

- lanadelumab,
- berotralstat,
- garadacymab,
- leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (wytyczne ASCIA 2020 wymieniają tą grupę leków jako opcję do zastosowania w 2. linii) [21, 60, 61, 63–67].

Zalecenia dotyczące profilaktyki długoterminowej HAE są spójne w zakresie populacji obejmującej pacjentów dorosłych jak i populacji pediatrycznej uwzględniającej pacjentów od 12 roku życia [21, 60, 61, 66, 67].

[1] Data rejestracji donidalorsenu przez EMA i FDA to odpowiednio styczeń 2026 roku i sierpień 2025 roku [68]

Rysunek 4.
Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w HAE opracowanych przez PTA 2025 [60]

One or more of these:
- Frequent or severe attacks
- Laryngeal involvement
- Inadequate response to on-demand therapy
- Significant impact on daily life
- Patient preference

On demand

Treatment of choice Same level of recommendation		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/ notes**
pdC1-INH	IV	Also for short-term prophylaxis
rhC1-INH	IV	4-year shelf life
Icatibant	SC	Convenient route of administration
Ecallantide	SC	USA only; administered by health care provider

Alternative treatment		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/ notes**
FFP	IV	May worsen attacks (bradykinin precursors)

Investigational therapies		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/ notes**
Sebetralstat	PO	Early self-treatmnet in mild/moderate attacks (≥ 12 y.o.)
Deucrictibant	PO	Early self-treatment in HAE attacks (immediate-release formulation; ≥ 12 y.o.)

Long-term prophylaxix

Treatment of choice Same level of recommendation		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/notes**
Lanadelumab	SC	Only reimbursed in Poland (B.122) ≥ 6 severe attacks within 6 months required
pdC1-INH	SC	Only drug recommended for use in pregnancy
Berotralstat	PO	Convenient route of administration
Garadacimab	SC	Recently approved; convenient monthly dosing

Alternative treatment		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/notes**
Androgens	PO	Adverse events common; not for use in pregnancy, breastfeeding, or children
Tranexamic acid	PO	Low efficacy; suitable for pediatric/pregnant use

Investigational therapies		
Drug	**Route of administration**	**Specific indications/notes**
Navenibart	SC	Anti-plasma kallikrein mAb; administered every 3 months
Deucrictibant	PO	Oral B2 receptor antagonist; once-daily extended-release tablet
Donidalorsen	SC	Antisense oligonucleotide targeting prekallikrein (KLKB1); administered subcutaneously every 4–8 weeks; durable effect
NTLA-2002	IV	CRISPR-based first-in-human gene-editing therapy in HAE; single IV dose; long-term kallikrein suppression

Źródło grafiki: publikacja Porębski 2025 [60].
Wytyczne zostały opracowane w lipcu 2025 roku, a więc przed datą rejestracji donidalorsenu (data rejestracji donidalorsenu przez EMA i FDA to odpowiednio styczeń 2026 roku i sierpień 2025 roku [68]).

4. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku w Polsce długoterminowe leczenie pacjentów z HAE odbywa się w ramach PrL B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)". W ramach powyższego programu refundowane są:

- lanadelumab,
- berotralstat (Tabela 9) [69].

Pacjenci kwalifikowani do terapii lanadelumabem i berotralstatem terapii muszą spełnić następujące kryteria:

- rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II;
- wiek od 12 roku życia;
- udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Ponadto istnieje w programie możliwość zamiany terapii (*switch*/zmiana leczenia): „W razie wskazań klinicznych lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynującym ds. Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie terapii z zastosowanego leku na inny dostępny w ramach programu (z lanadelumabu na berotralstat lub z berotralstatu na lanadelumab), z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji, o ile spełnienie kryteriów zostało już uprzednio potwierdzone."

W omawianym wskazaniu finansowaniem w Polsce nie są objęte wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej garadacymab oraz leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH [69].

Tabela 9.
Leki refundowane w ramach PrL B.122 [69]

Produkt leczniczy	Substancja	Kategoria dostępności	Odpłatność
Takhzyro	Lanadelumab	PrL. B.122	Bezpłatny
Orladeyo	Berotralstat	PrL. B.122	Bezpłatny

Załącznik B.122. (od 01-2026)

LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU (ICD-10: D 84.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
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 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.	**1. Dawkowanie lanadelumabu** Dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie. U pacjentów z dobrą kontrola choroby (brak objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie. W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Do tego czasu pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) stężenie inhibitora C1 esterazy we krwi (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 2) aktywność inhibitora C1 esterazy we krwi - badanie wymagane gdy stężenie inhibitora C1 jest prawidłowe (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 3) stężenie składowej C4 dopełniacza (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 4) stężenie składowej C1q dopełniacza - badanie wymagane w przypadku ujemnego wywiadu rodzinnego (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni). Dotyczy pacjentów, u których pierwszy napad nastąpił powyżej 40 roku życia; 5) morfologia krwi;

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie berotralstatem lub lanadelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Kryteria wyłączenia z terapii berotralstatem lub lanadelumabem

Kryterium wyłączenia z leczenia lanadelumabem lub berotralstatem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

1) ciąża lub karmienie piersią:
   a) lanadelumab - lekarz prowadzący w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia w przypadkach gdy przerwanie leczenia będzie nieść ze sobą wyższe ryzyko działań niekorzystnych, niż kontynuacja leczenia,
   b) berotralstat - wyłączenie z programu na czas ciąży lub karmienia piersią;
2) 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;

leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.

Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię HAE danego pacjenta.

2. Dawkowanie berotralstatu

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę.

Berotralstat przyjmowany jest w warunkach domowych, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, po przeszkoleniu pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania oraz rozpoznawania działań niepożądanych.

6) badanie ogólne moczu;
7) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT);
8) oznaczenie INR;
9) oznaczenie poziomu:
   a) aminotransferazy asparaginowej (AspAT),
   b) aminotransferazy alaninowej (AlAT),
   c) bilirubiny całkowitej;
   d) fosfatazy alkalicznej- dla berotralstatu,
   e) kreatyniny (eGFR)- dla berotralstatu,
10) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;
11) EKG- w przypadku wskazań klinicznych, dla berotralstatu.

Wyniki badań przedstawione w punktach 1, 2, 3 i 4 mogą zostać pobrane z dokumentacji medycznej pacjenta.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia berotralstatem lub lanadelumabem

Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Decyzję o przedłużeniu lub zakończeniu leczenia podejmuje Zespół Koordynacyjny, na podstawie uzupełnionej i udostępnionej w systemie elektronicznym karty monitorowania terapii, zawierającej wyniki badań:

1) morfologia krwi;

3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na berotralstat, lanadelumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. **3. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą lub karmieniem piersią. **4. Zamiana terapii** W razie wskazań klinicznych lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynującym ds. Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie terapii z zastosowanego leku na inny dostępny w ramach programu (z lanadelumabu na berotralstat lub z berotralstatu na lanadelumab), z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji, o ile spełnienie kryteriów zostało już uprzednio potwierdzone.		2) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT); 3) aminotransferazy AspAT i ALAT, bilirubina całkowita; 4) fosfataza alkaliczna- dla berotrolstartu; 5) kreatynina (eGFR)- dla berotralstatu; 6) oznaczenie INR; 7) badanie ogólne moczu- dla berotralstatu; 8) EKG- w przypadku wskazań klinicznych, dla berotralstatu; 9) ocena częstości występowania ataków z określeniem lokalizacji i ciężkości, w tym wymagających leczenia ratunkowego. Badania wykonuje się co 6 miesięcy. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) częstość występowania ataków oraz ich ciężkość, b) konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego. Dane gromadzone są w systemie elektronicznym i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **3. Monitorowanie programu**

		1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ - w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2 (częstość występowania ataków, konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego), z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

5. Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania donidalorsenu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanadzie (CDA-AMC/CADTH), Niemczech (IQWIG), Francji (HAS) i w Australii (PBAC).

W toku przeszukań nie odnaleziono żadnych rekomendacji HTA wydanych przez powyższe agencje.

Odnaleziono natomiast informacje dotyczące toczących się procesów oceny donidalorsenu prowadzonych przez CDA-AMC/CADTH i NICE. Oba, pozostające w toku procesy oceny obejmują profilaktykę napadów HAE u pacjentów od 12 roku życia. Planowana data wydania rekomendacji przez kanadyjską i brytyjską agencję to odpowiednio kwiecień i czerwiec 2026 roku (Tabela 10) [70, 71].

Tabela 10.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania donidalorsenu w leczeniu HAE

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazania
AOTMiT	BR	x
NICE	Ocena w toku[a]	Profilaktyka nawracających napadów HAE u pacjentów od 12 roku życia [70]
SMC	BR	x
IQWiG	BR	x
CDA-AMC/CADTH	Ocena w toku[b]	Profilaktyka napadów HAE u pacjentów od 12 roku życia [71]
PBAC	BR	x
HAS	BR	x

a) Planowana data wydania rekomendacji to czerwiec 2026 roku.
b) Planowana data wydania rekomendacji to kwiecień 2026 roku.

6. Aktualna praktyka kliniczna

Refundacja długoterminowej terapii profilaktycznej w HAE została rozpoczęta we wrześniu 2021 roku. W ramach programu lekowego B.122 finasowaniem ze środków publicznych w Polsce został wtedy objęty lanadelumab. Kryteria kwalifikacji były węższe, niż te obowiązujące obecnie, tj. do leczenia włączano chorych w wieku od 12. roku życia z rozpoznanym HAE typu I lub typu II, u których udokumentowano częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

W styczniu 2025 roku kryteria kwalifikacji do programu lekowego zostały poszerzone, zmniejszono wtedy minimalną liczbę ataków oraz usunięto wymóg konkretnego umiejscowienia napadów HAE. Wymogiem stało się występowanie co najmniej 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Ostatnia zmiana w programie lekowym B.122 nastąpiła w styczniu 2026 roku, gdy do refundacji obok lanadelumabu włączono berotralstat, umożliwiając także zmianę terapii z jednej na drugą. Kryteria kwalifikacji do programu nie uległy wtedy zmianie.

W 2025 roku w ramach programu B.122 leczonych było 81 pacjentów, wszyscy otrzymywali jedyny dostępny wtedy lek – lanadelumab (Tabela 5). Dane za styczeń-marzec 2026 roku nie są jeszcze dostępne.

Tabela 11.
Liczba pacjentów leczonych w PrL B.122 w latach 20222–2025 lanadelumabem

Substancja	Rok				
	2022	2023	2024	2025	2026
Lanadelumab	18	53	67	81	Brak danych
Berotralstat	x	x	x	x	Brak danych

7. Definiowanie PICO dla analiz HTA

7.1. Populacja

- Pacjenci w wieku od 12 r.ż. z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub typu II, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122.

Populacja objęta wnioskiem o refundację jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym EMA [43], jednak została zawężona kryteriami kwalifikacji do obowiązującego i jednocześnie wnioskowanego programu lekowego B.122, obejmującymi konieczność występowania „udokumentowanych, częstych, ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy”

Populacja docelowa stanowi grupę chorych o niezaspokojonych potrzebach medycznych, które zostały szerzej opisane w Rozdz. 2.9.

7.2. Interwencja

- Donidalorsen stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Dawnzera.

7.3. Komparatory

- Lanadelumab stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Takhzyro,
- berotralstat stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Orladeyo.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, w ramach długoterminowej profilaktyki HAE zalecanymi opcjami leczenia są lanadelumab, berotralstat, garadacymab, oraz leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH. Aktualnie w Polsce refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” objęte są 2 wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej leki tj. lanadelumab i berotralstat.

Pozostałe wymieniane leki, w tym garadacymab i leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH nie są obecnie finansowane w Polsce więc nie stanowią one komparatorów dla wnioskowanej interwencji. Wobec powyższego opcjami terapeutycznymi, które mogą zostać zastąpione przez donidalorsen są lanadelumab i berotralstat.

7.4. Punkty końcowe

- Liczba napadów HAE,
- odpowiedź kliniczna,
- kontrola choroby,
- jakość życia pacjentów,
- wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej,
- bezpieczeństwo terapii.

7.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz ich przedłużenia,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne,
- porównania pośrednie.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Donidalorsen

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne środki hematologiczne, leki stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, kod ATC: B06AC09 [43].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Donidalorsen jest zmodyfikowanym 2'-O-metoksyetylowanym oligonukleotydem antysensownym (ang. *antisense oligonucleotide*, ASO) sprzężonym z trzykrotnie rozgałęzioną resztą N- acetylogalaktozaminy (GalNAc3), który, dzięki wybiórczemu wiązaniu z mRNA prekallikreiny (PKK), prowadzi do selektywnej degradacji mRNA PKK przez rybonukleazę H1 (RNazę H1), a przez to obniżenia ilości wytwarzanego białka PKK. PKK jest proenzymem kallikreiny osoczowej, która prowadzi do uwolnienia bradykininy, czynnika silnie rozszerzającego naczynia krwionośne, wywołującego stan zapalny i obrzęk w HAE [43].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Przezroczysty, bezbarwny do żółtego roztwór o pH około 7,4 i osmolalności około 290 mOsm/kg [43].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Dawnzera jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. HAE - *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych [43].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z HAE.

Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 80 mg donidalorsenu we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Można rozważyć podawanie dawki 80 mg raz na 2 miesiące, jeśli choroba pacjenta jest dobrze kontrolowana (np. nie występują napady) przez co najmniej 3 miesiące podczas przyjmowania produktu leczniczego Dawnzera [43].

Jak wynika z danych klinicznych, stopniowe zmniejszanie częstości występowania napadów obserwuje się już w 1 tygodniu od podania początkowej dawki donidalorsenu, a oczekiwane maksymalne efekt jest obserwowane po upływie 1 miesiąca [43].

Należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego pacjentom z prawidłowym wynikiem C1-INH HAE (nC1-INH), u których stwierdzono niewystarczające zmniejszenie liczby napadów po 4 miesiącach leczenia [43].

Zmiana z innych profilaktycznych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HAE

U pacjentów, którzy zmieniają profilaktyczne leczenie HAE z berotralstatu, inhibitora esterazy C1 lub lanadelumabu na produkt leczniczy Dawnzera zalecane są następujące schematy postępowania (Tabela 12) [43].

Tabela 12.
Schemat leczenia pacjentów zmieniających inne leczenie profilaktyczne na produkt leczniczy Dawnzera [43]

Inne leczenie profilaktyczne	Zalecany schemat leczenia podczas zmiany na produkt leczniczy Dawnzera
Berotralstat	Kontynuować przyjmowanie bieżącej dawki berotralstatu przez 14 dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Dawnzera.
Inhibitor esterazy C1	Kontynuować przyjmowanie bieżącej dawki inhibitora esterazy C1 przez 14 dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Dawnzera
Lanadelumab	Podać ostatnią dawkę lanadelumabu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dawnzera.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Dawnzera jest przeznaczony wyłącznie do podania podskórnego. Produkt leczniczy Dawnzera należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego w powłoki jamy brzusznej, górną część uda lub - wyłącznie przez opiekunów - w tylną część ramienia. Zaleca się zmiany miejsca wstrzyknięcia [43]

Produktu leczniczego Dawnzera nie wolno wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda, zakażona lub przebarwiona [43].

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania wstrzyknięcia podskórnego, pacjent lub opiekun może wstrzykiwać produkt leczniczy Dawnzera, o ile lekarz uzna toza właściwe. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania za pomocą wstrzykiwaczu półautomatycznego napełnionego znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania oraz w instrukcji użycia [43].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [43].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu u pacjentów stosujących donidalorsen w dawce 80 mg co 4 tygodnie były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (24,4%) [43].

Działania niepożądane związane z donidalorsenem uzyskane na podstawie badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie zdarzenia niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania; bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości (Tabela 13).

Tabela 13
Zdarzenia niepożądane związane z donidalorsenem [43]

Klasyfikacja układów i	Klasyfikacja układów i	Klasyfikacja układów i
Zaburzenia układu	Nadwrażliwość (w tym anafilaksja)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[a]	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych[b]	Bardzo często

a) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują również: rumień, przebarwienie, ból, świąd, stwardnienie, krwiak, zasinienie, złuszczanie, nadwrażliwość i obrzęk.
b) Zwykle łagodne; dotyczy przede wszystkim aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST).

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Dawnzera otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 19 stycznia 2026 roku [72].

8.2. Lanadelumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki hematologiczne, leki stosowane w dziedzicznym obrzękunaczynioruchowym, kod ATC: B06AC05 [73].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do proteolizy kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. high-molecularweight-kininogen, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. cleaved HMWK, cHMWK) i bradykinina, której przypisuje się powodowanie stanu zapalnego i obrzęku podczas napadów HAE [73].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest bezbarwny lub lekko żółty, przezroczysty lub lekko opalizujący. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 300 mOsm/kg [73].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy TAKHZYRO jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych [73].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie tym produktem leczniczym należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentami z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) [73].

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat

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 [73].

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg można również rozważyć dawkę początkową 150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie [73].

Dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat

Zalecana dawka lanadelumabu u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat zależy od masy ciała i powinna być podawana wyłącznie za pomocą ampułko-strzykawki lub fiolki. Wstrzykiwacz nie był oceniany u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat i dlatego nie należy go używać [73].

Pacjenci o masie ciała od 20 do mniej niż 40 kg, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów, mogą nadal przyjmować tę samą dawkę po ukończeniu 12 lat [73].

Sposób podawania

Produkt leczniczy TAKHZYRO jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego (sc.). Każda jednostka (ampułko-strzykawka, wstrzykiwacz lub fiolka) produktu leczniczego TAKHZYRO jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia [73].

Wstrzyknięcie należy ograniczyć do zalecanych miejsc wstrzyknięcia: brzucha, ud i górnych zewnętrznych części ramion. Zalecane jest zmienianie miejsc wstrzyknięcia [73].

W przypadku dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) produkt leczniczy TAKHZYRO może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych [73].

W przypadku dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat) produkt leczniczy TAKHZYRO może być podawany wyłącznie przez opiekuna po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych [73].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [73].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej (52,4%) obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym TAKHZYRO były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Spośród tych reakcji w miejscu wstrzyknięcia 97% miało nasilenie łagodne, 90% ustąpiło w ciągu 1 dnia od wystąpienia, a mediana czasu trwania wynosiła 6 minut [73].

Zaobserwowano reakcję nadwrażliwości (łagodny i umiarkowany świąd, dyskomfort i mrowienie języka) (1,2%), [73].

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników z HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAKHZYRO przedstawia

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli 2. zdefiniowano, stosując następującą konwencję: Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) (Tabela 14)[73].

Tabela 14
Zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumab [73]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwośćа	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wysypka grudkowo-plamista	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[b]	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często

a) Nadwrażliwość obejmuje: świąd, dyskomfort i mrowienie języka.
b) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwiak, krwotok,świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcję, uczucie ciepła, obrzęk i wysypkę.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Takhzyro otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 22 listopada 2018 roku. Ostatnie przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nastąpiło 11 sierpnia 2023 roku [73].

8.3. Berotralstat

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki hematologiczne, leki stosowane w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, kod ATC: B06AC062 [74].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Berotralstat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK) i uwalnia bradykininę będącą silnym wazodylatatorem, który zwiększa przepuszczalność naczyniową. U pacjentów z HAE wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania C1-INH upośledzona jest prawidłowa regulacja aktywności kalikreiny osoczowej, co powoduje niekontrolowany wzrost aktywności tego enzymu w osoczu i uwalnianie bradykininy, co z kolei prowadzi do napadów HAE z obrzękiem (obrzękiem naczynioruchowym) [74].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Orladeyo jest wskazany do stosowania w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat [74].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę [74]..

to możliwe, nie przekraczając stosowania jednej dawki na dobę [74]..

Produkt leczniczy Orladeyo nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE [74].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Orladeyo jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia [74].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [74].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące działania niepożądane to: ból brzucha (we wszystkich obszarach) (zgłaszany przez 21% pacjentów), biegunka (zgłaszana przez 15% pacjentów) i ból głowy (zgłaszany przez 13% pacjentów). Zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego były zgłaszane przede wszystkim w ciągu pierwszych 1-3 miesięcy stosowania produktu leczniczego Orladeyo (mediana dnia wystąpienia działania wynosiła 66 dni w przypadku bólu brzucha oraz 45 dni w przypadku biegunki) i ustępowały bez podania innych produktów leczniczych, równocześnie kontynuując leczenie produktem leczniczym Orladeyo. Prawie wszystkie przypadki (99%) bólu brzucha miały charakter łagodny lub umiarkowany, a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (95% CI: 2-8 dni). Prawie wszystkie przypadki (98%) biegunki miały charakter łagodny lub umiarkowany, a mediana czasu trwania wynosiła 3,2 dnia (95% CI: 2-8 dni) [74].

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Orladeyo oceniano w długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 381 pacjentów z HAE (zarówno w badaniach bez grupy kontrolnej, prowadzonych metodą otwartej próby, jak i w badaniach z grupą kontrolną, prowadzonych metodą ślepej próby). Poniżej (Tabela 15) wymieniono działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym [74].

Tabela 15
Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu produktu Orladeyo [74]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy[a]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha[b], biegunka[c]
	Często	Wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia
	Nieznana	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Badania diagnostyczne[d]	Często	Wzrost aktywności AlAT, wzrost aktywności AspAT

a) W tym działania takie jak ból głowy, zatokowy ból głowy.
b) W tym działania takie jak ból brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość brzucha.
c) W tym działania takie jak biegunka, luźne stolce, częste oddawanie stolca.
d) U niektórych pacjentów, głównie u tych, którzy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo przerwali leczenie androgenami, obserwowano podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby, które zwykle poprawiały się podczas kontynuacji leczenia berotralstatem lub po przerwaniu leczenia —. Należy unikać nagłego odstawiania androgenów bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Orladeyo otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 30 kwietnia 2021 roku [74].

Bibliografia

1. Raasch J, Glaum MC, O'Connor M. (2023) The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. *World Allergy Organ J* 16(6):100792.
2. Miranda AR, Ue APF de, Sabbag DV, Furlani W de J, Souza PK de, Rotta O. (2013) Hereditary angioedema type III (estrogen-dependent) report of three cases and literature review. *An Bras Dermatol* 88(4):578–584.
3. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, Stobiecki M, Tachdjian R, Healy B, Yea CM, Audhya PK, Bouillet L. (2024) Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 67(1–3):83–95.
4. Longhurst HJ, Bork K. (2019) Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 80(7):391–398.
5. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – podstawy diagnostyki, objawy i leczenie. Proste spojrzenie na trudny temat | Gastroenterologia Praktyczna - czasopismo lekarza praktyka. Dostęp: https://gastroenterologia-praktyczna.pl/a5510/Wrodzony-obrzek-naczynioruchowy-----podstawy-diagnostyki--objawy-i-leczenie--Proste-spojrzenie-na-trudny-temat.html (4.3.2026).
6. ICD-10 Version:2019. Dostęp: https://icd.who.int/browse10/2019/en# (11.3.2026).
7. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en#795969334 (30.3.2026).
8. Porębski G, Kucharczyk A, Matuszewski T, Danielewicz H, Gocki J, Grzela K, Juchacz A, Kurowski M, Kuziemski K, Łukaszyk M, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Tykwińska M, Czarnobilska E, i in. (2025) Position statement of the hereditary angioedema Section of the Polish Society of Allergology on the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: 2025 update. Part I: Classification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and differential diagnosis. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 12(3):153–162.
9. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. (2019) Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 56(2):207–218.
10. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, Ahmadzadeh S, Cornett EM, Shekoohi S, Kaye AD. (2023) Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther* 40(3):814–827.
11. IONIS. (2024) Hereditary Angioedema (HAE) Prevalence Summary. Dostęp: https://ionis.com/media/556.
12. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y. (2024) Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 19(1):256.
13. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. (2016) Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag* 12:701–711.
14. HAEI. (2015) State of Management of HAE in Europe. Dostęp: https://haei.org/wp-content/uploads/2015/05/201101_HAEi_Report.pdf.
15. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bara N-A, Boccon-Gibod I, Bork K, Bouillet L, Boysen HB, Brodszki N, Busse PJ, Bygum A, i in. (2022) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 77(7):1961–1990.
16. Zuraw BL, Bork K, Bouillet L, Christiansen SC, Farkas H, Germenis AE, Grumach AS, Kaplan A, López-Lera A, Magerl M, Riedl MA, Adatia A, Banerji A, Betschel S, Boccon-Gibod I, i in. (2025) Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Clinic Rev Allerg Immunol* 68(1):24.
17. Markocsy A, Hrubiskova K, Hrubisko M, Freiberger T, Grombirikova H, Dolesova L, Slivka Vavrova L, Lohajova Behulova R, Ondrusova M, Banovcin P, Vorcakova K, Jesenak M. (2024) Complex analysis of the national Hereditary angioedema cohort in Slovakia - Identification of 12 novel variants in SERPING1 gene. *World Allergy Organ J* 17(3):100885.
18. AOTMiT. (2025) Wniosek o objęcie refundacją leku Orladeyo (berotralstat) w ramach programu lekowego: B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/086/AWA/OT.423.1.39.2025_OT_AWA_Orladeyo_raport_BIP_REOPTR.pdf.
19. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006) Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 119(3):267–274.
20. Farkas H. (2010) Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6(1):18.

21. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. (2021) US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(1):132-150.e3.
22. Farkas H. (2010) Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6(1):19.
23. Mendivil J, DerSarkissian M, Banerji A, Diwakar L, Katelaris CH, Keith PK, Kim H, Lacuesta G, Magerl M, Slade C, Smith WB, Choudhry Z, Simon A, Sarda SP, Busse PJ. (2023) A multicenter chart review of patient characteristics, treatment, and outcomes in hereditary angioedema: unmet need for more effective long-term prophylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 19(1):48.
24. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. (2017) Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)* 4:212.
25. US Hereditary Angioedema Association. Dostęp: https://www.haea.org/pages/p/what_is_hae?utm_source=chatgpt.com (30.3.2026).
26. Jacobs J, Neeno T. (2021) The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med* 133(6):639–650.
27. Bernstein JA. (2018) Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care* 24(14 Suppl):S292–S298.
28. FDA. (2017) The Voice of the Patient. Dostęp: https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Voice-of-the-Patient---Hereditary-Angioedema.pdf.
29. Ghazi A, Grant JA. (2013) Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics* 7:103–113.
30. Bork K, Hardt J, Witzke G. (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130(3):692–697.
31. Lumry W, Li H, Milligan S, Raasch J, Riedl M. (2022) ATTACK LOCATION AND SEVERITY/RESOLUTION IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE); OBSERVATIONS FROM COMMUNITY IMMUNOLOGY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 129(5, Supplement):S31.
32. Caballero T. (2021) Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 31(1):1–16.
33. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. (2021) The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med* 10(9):2023.
34. Mendivil J, Murphy R, De La Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, Aygören-Pürsün E, Hirji I, Devercelli G. (2021) Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis* 16(1):94.
35. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, Jain G, Devercelli G. (2020) Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124(6):600–607.
36. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. (2010) The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 31(5):407–414.
37. Lumry WR, Settipane RA. (2020) Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 41(Suppl 1):S08-S13.
38. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, Aygören-Pürsün E, Hirji I, Devercelli G. (2021) Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis* 16(1):94.
39. Yalcin Gungoren E, Karabiber E, Yorgun Altunbas M, Can S, Tusuz Onata E, Atik O, Dikici U, Meric Z, Ozanli I, Amirov R, Ozturk N, Bozkurt S, Eser Simsek I, Kiykim A, Ozek Yucel E, i in. (2026) A Comprehensive Assessment of Health-Related Quality of Life in Hereditary Angioedema as a Patient-Centered Approach. *Int Arch Allergy Immunol*.
40. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB, Caballero T. (2014) Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 9:99.
41. Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA. (2023) The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 11(8):2468-2475.e2.
42. (2026) ChPL Cinryze (C1-INH). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_pl.pdf.
43. (2026) ChPL Dawnzera (donidalorsen). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dawnzera-epar-product-information_pl.pdf.
44. Betschel SD, Banerji A, Busse PJ, Cohn DM, Magerl M. (2023) Hereditary Angioedema: A Review of the Current and Evolving Treatment Landscape. *J Allergy Clin Immunol Pract* 11(8):2315–2325.

45. Crooke ST, Baker BF, Xia S, Yu RZ, Viney NJ, Wang Y, Tsimikas S, Geary RS. (2019) Integrated Assessment of the Clinical Performance of GalNAc3-Conjugated 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Oligonucleotides: I. Human Volunteer Experience. *Nucleic Acid Ther* 29(1):16–32.
46. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, Craig T, Lumry WR, Manning ME, Alexander VJ, Newman KB, Revenko A, Baker BF, Nanavati C, MacLeod AR, i in. (2022) Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine* 386(11):1026–1033.
47. Kiani-Alikhan S, Wedner HJ, al et. (2024) Once-daily oral berotralstat for long-term prophylaxis of hereditary angioedema: The open-label extension of the APeX-2 randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 12(3):733-743.e10.
48. AOTMiT. (2024) Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)". analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/128/AWA/2024%2009%2004%20OT%20AWA%20Takhzyro%20BIP_REOPTR.pdf.
49. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs JS, Gokmen NM, Reshef A, Gompels MM, Manning ME, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, i in. (2024) Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 391(1):21–31.
50. Riedl MA, Yarlas A, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Newman KB, Cohn DM. (2025) Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *Allergy* 80(8):2361–2368.
51. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Banerji A, Perego F, Lumry WR, Wedner HJ, Gierer S, Manning ME, Bordone L, Treadwell S, Lin T, Newman KB, Yarlas A, i in. (2025) Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13(9):2381-2389.e3.
52. Tachdjian R. (2024) Long-Term Safety of Donidalorsen for the Treatment of Hereditary Angioedema. Dostęp: https://ir.ionis.com/static-files/2840edab-d601-43ad-a70e-f3d07ecf4b4c.
53. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, Stobiecki M, Tachdjian R, Healy B, Yea CM, Audhya PK, Bouillet L. (2024) Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 67(1–3):83–95.
54. Lumry WR, Settipane RA. (2020) Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 41(Suppl 1):S08-S13.
55. Petkova E, Yordanova V, Staevska M, Valerieva A. (2022) Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf* 14:195–210.
56. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker DR, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Neto HJC, Church MK, i in. (2024) Międzynarodowe wytyczne EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 11(2):85–124.
57. (2025) CTCAE and AE Reporting - NCI. cgvArticle, Dostęp: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events (14.3.2026).
58. (2024) AE-QoL Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes. Dostęp: https://cdn-links.lww.com/permalink/pa9/a/pa9_1_1_2024_11_15_jindal_apa-24-005_sdc1.pdf.
59. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. (2019) Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* 17(1):160.
60. Porębski G, Kucharczyk A, Matuszewski T, Danielewicz H, Gocki J, Grzela K, Juchacz A, Kurowski M, Kuziemski K, Łukaszyk M, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Tykwińska M, Czarnobilska E, i in. (2025) 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* 12(4):233–249.
61. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bara N-A, Boccon-Gibod I, Bork K, Bouillet L, Boysen HB, Brodszki N, Busse PJ, Bygum A, i in. (2022) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 15(3):.
62. Brodszki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. (2020) European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol* 40(4):576–591.
63. NICE. (2025) Garadacimab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1101/resources/garadacimab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-in-people-12-years-and-over-pdf-2973530385039301.

64. NICE. (2021) Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/resources/berotralstat-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82611261223621.
65. NICE. (2019) Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525.
66. Hereditary Angioedema (HAE) Position Pape. Dostęp: https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2022_Updated_Nov.pdf.
67. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Germenis AE, Grumach AS, Horváth HR, Luczay A, Zanichelli A, Magerl M, Betschel S, Aygören-Pürsün E, Bernstein JA, Boccon-Gibod I, Caballero T, Cancian M, i in. (2026) International Guideline on the Diagnosis and Management of Pediatric Patients With Hereditary Angioedema. *Allergy*.
68. DAWNZERA™ (donidalorsen) approved in the U.S. as first and only RNA-targeted prophylactic treatment for hereditary angioedema | Ionis Pharmaceuticals, Inc. Dostęp: https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/dawnzeratm-donidalorsen-approved-us-first-and-only-rna-targeted (13.3.2026).
69. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia.
70. NICE. (2026) Donidalorsen for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over [ID6457] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11576 (16.3.2026).
71. CDA-AMC/CADTH. (2026) Donidalorsen for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients 12 years of age and older. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/donidalorsen (16.3.2026).
72. Public Health - European Commission. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h2001.htm (13.3.2026).
73. (2026) ChPL Takhzyro (lanadelumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf.
74. (2026) ChPL Orladeyo (berotralstat). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf.

Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1. Charakterystyczne wyniki badan laboratoryjnych w zależności od typu HAE [8] 9
Tabela 2. Chorobowość HAE w poszczególnych krajach Europy [16, 17] 10
Tabela 3. Liczba pacjentów w wieku ≥12 lat z rozpoznaniem CD-10: D84.1 (dane NFZ publikowane w ramach Analiz weryfikacyjnych AOTMiT) 11
Tabela 4. Dane dotyczące liczebności pacjentów w wieku ≥12 lat, z nawracającymi napadami stosowane jest leczenie zapobiegawcze HAE typu I i IIa na podstawie opinii ekspertów przedstawione w AWA Orladeyo [18] 11
Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w PrL B.122 w latach 20222–2025 lanadelumabem [dane NFZ] 11
Tabela 6. Koszty związane z HAE (dane holenderskie z 2021 roku) [41] 17
Tabela 7. Obecnie zarejestrowane przez EMA/FDA leki stosowane w długoterminowej profilaktyce HAE 18
Tabela 8. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu HAE 26
Tabela 9. Leki refundowane w ramach PrL B.122 [69] 29
Tabela 10. Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania donidalorsenu w leczeniu HAE 34
Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych w PrL B.122 w latach 20222–2025 lanadelumabem 35
Tabela 12. Schemat leczenia pacjentów zmieniających inne leczenie profilaktyczne na produkt leczniczy Dawnzera [43] 39
Tabela 13 Zdarzenia niepożądane związane z donidalorsenem [43] 40
Tabela 14 Zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumab [73] 43
Tabela 15 Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu produktu Orladeyo [74] 45

Wykresy

Wykres 1. Liczba napadów HAE występujących w ciągu 6 miesięcy – wyniki badania ankietowego Mendivill 2021 [34] 13
Wykres 2. Lęk i depresja powiązana z HAE ocenione skalą HADS 15
Wykres 3. Jakość życia pacjentów z HAE oceniona testem AE-QoL 15
Wykres 4. Produktywność i ograniczenie aktywności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów z HAE ocenione w skali WPAI 16
Wykres 5. Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS-HAE) 19
Wykres 6. Zmiana wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25) (OASIS-HAE) 20
Wykres 7. Zmiana względem baseline w 24 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach (OASIS-HAE) 20
Wykres 8. Mechanizm działania donidalorsenu 21
Wykres 9. Preferencje pacjentów względem poprzedniego leczenia – kohorta *Switch* badania OASISplus 23
Wykres 10. Przyczyny preferencji donidalorsenu względem poprzedniego leczenia – kohorta *Switch* badania OASISplus 24

Rysunki

Rysunek 1. Typy HAE zdefiniowane w oparciu o poziom stężenia C1-INH. Opracowanie własna na podstawie [2, 3]. 6
Rysunek 2. Schemat powstawania napadu HAE (opracowanie własne na podstawie [9, 10]) 8
Rysunek 3. Objawy HAE (opracowanie własne na podstawie [20, 26, 28, 32, 33]) 13
Rysunek 4. Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w HAE opracowanych przez PTA 2025 [60] 28

Aneks A. Kwestionariusz testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT)

Test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) [56]

Imię i nazwisko pacjenta: .....

Data: (dd mmm rrrr): .....

Data urodzenia (dd mmm rrrr): .....

Instrukcje: Chorujesz na nawracający obrzęk określany mianem obrzęku naczynioruchowego.

Obrzęk naczynioruchowy jest przejściowym obrzękiem skóry lub błon śluzowych, który może wystąpić w dowolnej części ciała, ale najczęściej obejmuje usta, oczy, język, ręce i stopy i może utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni. U niektórych pacjentów dochodzi do obrzęku naczynioruchowego w jamie brzusznej. Jest on często niewidoczny, ale bolesny. Niektóre postacie obrzęku mogą być również związane z pokrzywką. Kolejne cztery pytania pozwalają ocenić Twój aktualny stan zdrowia. W przypadku każdego pytania z pięciu opcji należy wybrać odpowiedź, która najlepiej pasuje do Twojej sytuacji. Należy odpowiedzieć na wszystkie pytania i udzielić tylko jednej odpowiedzi na każde pytanie.

1. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni występował u Ciebie obrzęk naczynioruchowy?

□bardzo często □często □czasami □rzadko □ w ogóle

2. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni obrzęk naczynioruchowy wpłynął na jakość

Twojego życia?

□bardzo□ dużo □trochę □niewiele □w ogóle nie

3. W ciągu ostatnich 4 tygodni jak bardzo niepokoiła Cię nieprzewidywalność obrzęku naczynioruchowego?

□bardzo □dużo □trochę niewiele □w ogóle nie

4. W ciągu ostatnich 4 tygodni w jakim stopniu obrzęk naczynioruchowy był kontrolowany przez stosowane leczenie?

□w ogóle □lekko □nieco □dobrze □bardzo dobrze

Aneks B. Kwestionariusz AE-QoL

AE-QoL: Kwestionariusz Jakości Życia dla Pacjentów z Nawracającymi Epizodami Obrzęku [58]

Imię i nazwisko pacjenta: _____ Data wypełnienia (dd mmm rrrr): ____ ____ _____

Instrukcje: Niniejszy kwestionariusz zawiera szereg pytań. Prosimy o uważne przeczytanie każdego pytania i wybranie jednej z pięciu odpowiedzi, która najlepiej Państwu odpowiada. Prosimy nie zastanawiać się zbyt długo nad pytaniami; należy odpowiedzieć na wszystkie pytania i zaznaczyć tylko jedno okienko dla każdego pytania

.

Proszę wskazać, jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni ograniczona była Państwa aktywność w wymienionych poniżej obszarach codziennego życia z powodu epizodów obrzęku (obrzęku naczynioruchowego) (niezależnie od tego, czy w tym okresie faktycznie wystąpiły u Państwa epizody obrzęku)

L.p.	Obszar życia	Nigdy	Rzadko	Sporadycznie	Często	Bardzo często
1.	Praca	□	□	□	□	□
2.	Aktywność fizyczna	□	□	□	□	□
3.	Czas wolny	□	□	□	□	□
4.	Relacje społeczne	□	□	□	□	□
5.	Jedzenie i picie	□	□	□	□	□

W poniższych pytaniach chcielibyśmy uzyskać więcej szczegółów na temat trudności i problemów, które mogą być związane z Państwa nawracającymi epizodami obrzęku (obrzęku naczynioruchowego) w ciągu ostatnich 4 tygodni:

Lp.	Pytanie	Nigdy	Rzadko	Sporadycznie	Często	Bardzo często
6.	Czy ma Pan/Pani trudności z zasypianiem?	□	□	□	□	□
7.	Czy budzi się Pan/Pani w nocy?	□	□	□	□	□

Lp.	Pytanie	Nigdy	Rzadko	Sporadycznie	Często	Bardzo często
8.	Czy jest Pan/Pani zmęczony/a w ciągu dnia z powodu złego snu w nocy?	□	□	□	□	□
9.	Czy ma Pan/Pani trudności z koncentracją?	□	□	□	□	□
10.	Czy czuje się Pan/Pani przygnębiony/a?	□	□	□	□	□
11.	Czy musi Pan/Pani ograniczać wybór pokarmów lub napojów?	□	□	□	□	□
12.	Czy epizody obrzęku stanowią dla Pana/Pani obciążenie?	□	□	□	□	□
13.	Czy boi się Pan/Pani, że epizod obrzęku może wystąpić nagle?	□	□	□	□	□
14.	Czy boi się Pan/Pani, że częstotliwość epizodów obrzęku może wzrosnąć?	□	□	□	□	□
15.	Czy wstydzi się Pan/Pani wychodzić do miejsc publicznych przez obrzęki?	□	□	□	□	□
16.	Czy obrzęki sprawiają, że czuje się Pan/Pani zakłopotany/a lub skrępowany/a?	□	□	□	□	□
17.	Czy obawia się Pan/Pani negatywnych długofalowych skutków leczenia?	□	□	□	□	□

Tlumaczenie na język Polski na podstawie publikacji AE-QoL Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes [58]