Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Dawnzera (donidalorsen)** w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”

Analiza weryfikacyjna

OTLI.4131.4.2026

Data ukończenia: 15 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Genesis Biopharma Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: BioCryst Ireland Limited, Takeda Pharma sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz.253 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AECT	Test Kontroli Obrzęku Naczynioruchowego (Angioedema Control Test)
AE-QoL	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (angioedema quality of life questionnaire)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
ASMR	dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (Amélioration du Service Médical Rendu)
ASO	oligonukleotyd antysensowny (antisense oligonucleotide)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BER	berotralstat
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
C1-INH	inhibitor esterazy C1
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CHAEN/RCAOH	Canadian Hereditary Angioedema Network / Réseau Canadien d'Angioédème Héréditaire
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	coronavirus disease 2019
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DON	donidalorsen
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol: 5 wymiarów, 5 poziomów (EuroQol 5-Dimension, 5-Level questionnaire)
ERN RITA	European Reference Network on Rare Immunological Disorders
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze (fresh frozen plasma)
$GalNAc_3$	trzykrotnie rozgałęziona reszta N-acetylogalaktozaminy (triantennary N-acetylgalactosamine)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema)
HAEi	HAE International
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HRQoL	jakość życia związaną ze stanem zdrowia (Health-Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IC	Niezależny Komitet (Independent Committee)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IV	podanie dożylnie (intravenous)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAN	lanadelumab
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (least-square means)
LSMD	różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (least-square mean difference)
LTP	długoterminowa profilaktyka (long-term prophylactic treatment)
MCID	minimalnie klinicznie istotna różnica (minimum clinically important difference)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	niedający się zastosować (not applicable)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
NR	nie raportowano
OLE	otwarte badanie przedłużone (open-label extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PGI-C	subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia (Patient Global Impression of Change)
PGIS	subiektywna ocena ciężkości choroby (Patient Global Impression of Severity)
PKK	prekallikreina (prekallikrein)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRO	wyniki zgłaszane przez pacjentów (participant-reported outcome)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (probabilistic sensitivity analysis)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
Q2W	dawkowanie co 2 tygodnie
Q4W	dawkowanie co 4 tygodnie
Q8W	dawkowanie co 8 tygodni
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (quality of life)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RE	efekt losowy (random effect)
RNaza H1	rybonukleaza H1 (ribonuclease H1)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (real world data)
SAEs	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse events)
SC	podanie podskórne (subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDP	osocze poddane inaktywacji rozpuszczalnikowo-detergentowej (solvent-detergent-treated plasma)
SEM	błąd standardowy średniej (standard error of the mean)

SMR	rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (Service Médical Rendu)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse events)
TSQM-II	Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Farmakologicznego – wersja II (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II)
TTD	czas do przerwania terapii (time to treatment discontinuation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
US HAEA	US Hereditary Angioedema Association
Ustawa o refundacji, UoR	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253 z późn.zm.)
WAO	World Allergy Organization
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI+CIQ	Kwestionariusz do oceny wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 9
3. Problem decyzyjny ... 15
3.1. Technologia wnioskowana ... 15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 20
4. Ocena analizy klinicznej ... 22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 22
4.1.1.2. Ocena badań ... 27
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 36
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 41
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 44
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 45
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 47
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 47
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 52
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 53

6.3.2. Obliczenia własne Agencji 55
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 56
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 59
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 61
10. Źródła 62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	24.07.2026 r. PLR.4500.512.2026.16.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Dawnzera (donidalorsen), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz automatyczny, GTIN: 05038256003587
- Wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca
Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.
ul. Rondo Ignacego Daszyńskiego 2B
00-843 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Dawnzera jest węższe niż wskazanie rejestracyjne: produkt leczniczy Dawnzera jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Dawnzera, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz					bezpłatnie	0,00
Z RSS						bezpłatnie	0,00

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

Problem zdrowotny[3,4,5]

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, najczęściej spowodowaną mutacjami genu SERPING1, dziedziczoną autosomalnie dominująco. Około 25% przypadków wynika z mutacji *de novo*. Defekt genetyczny prowadzi do wytwarzania inhibitora esterazy C1 (C1-INH) w niewystarczającej ilości (HAE typu I – ok. 85% przypadków) lub zaburzenia jego funkcji (HAE typu II). U mniej niż 1% pacjentów występuje HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH związany m.in. z mutacjami genów kodujących czynnik XII, plazminogen lub angiopoetynę-1, a także z innymi, dotychczas nie w pełni poznanymi mechanizmami.

HAE przebiega z nawracającymi, nieprzewidywalnymi napadami obrzęku obejmującymi tkankę podskórną (m.in. twarz, kończyny i narządy płciowe), narządy jamy brzusznej (żołądek, jelita, pęcherz moczowy) oraz górne drogi oddechowe. Pierwsze objawy zwykle występują w ciągu dwóch pierwszych dekad życia, najczęściej przed okresem dojrzewania, a ich nasilenie może zwiększać się po jego rozpoczęciu. Napady rozwijają się w ciągu kilku godzin do kilku dni, utrzymują się zazwyczaj przez 2–5 dni, a następnie samoistnie ustępują. Do czynników wyzwalających należą urazy, w tym zabiegi stomatologiczne, chirurgiczne i inne procedury medyczne, niektóre leki (m.in. inhibitory konwertazy angiotensyny oraz estrogenowe środki antykoncepcyjne), stres, zmęczenie, zakażenia oraz zmiany hormonalne. Szczególnie niebezpieczny jest obrzęk krtani, który może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych i stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. Szacuje się, że ponad połowa pacjentów doświadcza co najmniej jednego epizodu obrzęku krtani w ciągu życia.

Częstość występowania HAE szacuje się na około 1 przypadek na 50 tys. osób na świecie. Szacowana chorobowość w krajach europejskich wynosi od 1,07 do 2,4 przypadków na 100 tys. osób. Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, dr. Tomasza Matuszewskiego, liczba pacjentów z HAE w Polsce wynosi obecnie około 450 osób, natomiast rocznie rozpoznaje się od 5 do 8 nowych przypadków choroby.

[3] Lochbaum, R., Staubach-Renz, P. Treatment of hereditary angioedema: advances and gaps in care, Allergo J Int 2026;35:29–37, https://doi.org/10.1007/s40629-025-00358-4 [dostęp: 21.09.2026].
[4] APD wnioskodawcy s. 6–17.
[5] EPAR Dawnzera.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, leczenie pierwszej linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE obejmuje stosowanie berotralstatu, garadacymabu, lanadelumabu oraz leków osoczopochodnych zawierających czynnik C1-INH. W najnowszych wytycznych wskazano również donidalorsen jako opcję terapeutyczną pierwszego wyboru w długoterminowej profilaktyce HAE. Androgeny (danazol) oraz leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) są rekomendowane jako opcje terapeutyczne drugiej linii i są stosowane w przypadku braku dostępu lub nieskuteczności terapii pierwszego wyboru. Ponadto podkreślono, że androgeny nie są zalecane do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych.

Komparator wybrany przez wnioskodawcę stanowi lanadelumab oraz berotralstat. Należy zaznaczyć, że zarówno lanadelumab, jak i berotralstat są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”[6].

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, praktykę kliniczną oraz sytuację refundacyjną w Polsce wybór lanadelumabu oraz berotralstatu jako komparatorów należy uznać za zasadny.

Zgodnie z opinią dr Matuszewskiego, obecnie stosowanymi technologiami medycznymi w analizowanym wskazaniu są lanadelumab oraz berotralstat. Również prof. Kurowski wskazał te terapie jako aktualnie wykorzystywane w praktyce klinicznej. Ponadto ekspert wymienił danazol oraz ludzki inhibitor C1-esterazy pochodzący z osocza podawany podskórnie, stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) u kobiet w okresie ciąży i laktacji.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- dr hab. n. med. Marcina Kurowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii;
- dr n. med. Tomasza Matuszewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii dr n. med. Tomasza Matuszewskiego, obecnie dostępne opcje profilaktyki HAE są skuteczne i dobrze tolerowane, jednak u części pacjentów nie udaje się osiągnąć pełnej kontroli choroby, rozumianej jako całkowite wyeliminowanie napadów HAE. Pomimo stosowania profilaktyki, u niektórych chorych nadal występują napady, w tym napady o ciężkim przebiegu i potencjalnie zagrażające życiu. Ekspert zwrócił również uwagę na konieczność regularnych, dość częstych podań podskórnych lanadelumabu oraz niższą skuteczność berotralstatu w porównaniu z terapiami podskórnymi. Zdaniem eksperta rozszerzenie wachlarza dostępnych opcji terapeutycznych mogłoby zwiększyć możliwość indywidualizacji leczenia, szczególnie u pacjentów, u których pomimo profilaktyki nadal występują ciężkie napady HAE. Jako grupę mogącą odnieść największe korzyści ze stosowania donidalorsenu wskazał chorych z niepełną kontrolą choroby, u których nadal obserwuje się napady potencjalnie zagrażające życiu. W opinii dr n. med. Tomasza Matuszewskiego ryzyko nadużyć związanych ze stosowaniem ocenianej technologii jest niewielkie ze względu na prowadzenie leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających doświadczenie w kwalifikacji i monitorowaniu pacjentów z HAE.

Dr hab. n. med. Marcin Kurowski wskazał, że pomimo dostępności kilku opcji profilaktyki HAE nadal istnieje potrzeba zapewnienia dodatkowych opcji terapeutycznych dla pacjentów z HAE, u których pomimo stosowania dostępnych metod profilaktyki nie uzyskuje się optymalnych efektów leczenia. Zdaniem eksperta ograniczeniem berotralstatu jest jego mniejsza skuteczność u chorych z cięższym przebiegiem HAE. W odniesieniu do lanadelumabu wskazał, że kontrolę choroby uzyskuje się u około 70–80% pacjentów, jednak pomimo stosowania długoterminowej profilaktyki u części chorych nadal mogą występować napady HAE, w tym napady o ciężkim przebiegu. Zwrócił również uwagę na ograniczenia stosowania danazolu wynikające z jego licznych działań niepożądanych. Ekspert nie wskazał istotnych problemów organizacyjnych ani ryzyka niewłaściwego stosowania donidalorsenu po objęciu go refundacją.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: randomizowane badanie rejestracyjne OASIS-HAE oraz jego przedłużenie OASIS Plus Switch, randomizowane badanie *Fijen 2022* oraz jego przedłużenie *Fijen 2022 OLE,* a także dwa przeglądy systematyczne *Raja 2024* i *Longhurst 2024.*

[6] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r [dostęp: 07.10.2026].

Ze względu na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących DON z refundowanymi komparatorami (LAN i BER) [redacted]

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej donidalorsenu stanowią wyniki badań OASIS-HAE oraz jego przedłużenia OASIS Plus Switch.

Badanie kliniczne z randomizacją – OASIS-HAE

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu OASIS-HAE oceniano skuteczność donidalorsenu (DON) podawanego co 4 tyg. (Q4W) oraz DON stosowanego co 8 tyg. (Q8W) w porównaniu z placebo (PLC) u pacjentów w wieku ≥12 lat z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym (HAE). Okres leczenia wyniósł 25 tyg.

Stwierdzono, że stosowanie DON wiązało się z istotną statystycznie redukcją częstości napadów HAE oraz poprawą kontroli choroby względem PLC. Korzyści obserwowano zarówno dla schematu Q4W jak i Q8W względem placebo, przy czym w większości ocenianych punktów końcowych wartości liczbowe były korzystniejsze dla dawkowania Q4W.

W okresie od 5. do 25. tygodnia leczenia stosowanie DON wiązało się z redukcją wskaźnika napadów HAE o 87% w schemacie Q4W oraz o 60% w schemacie Q8W względem PLC. W odniesieniu do napadów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, redukcja wyniosła odpowiednio 89% i 41%, natomiast dla napadów wymagających leczenia doraźnego 92% i 67%. Istotność statystyczną wykazano dla wszystkich ww. punktów końcowych, z wyjątkiem wskaźnika napadów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w grupie DON Q8W.

Leczenie DON wiązało się również z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej definiowanej jako ≥50%, ≥70% lub ≥90% redukcja liczby napadów HAE względem wartości wyjściowej. W grupie DON Q4W odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ≥70% oraz ≥90% wyniósł odpowiednio 82% i 62%, natomiast w grupie DON Q8W było to odpowiednio 65% i 48%. Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE był wyższy w obu grupach otrzymujących DON niż w grupie PLC (53% dla DON Q4W, 35% dla DON Q8W vs 9% dla PLC), przy czym istotność statystyczną wykazano wyłącznie dla schematu Q4W.

Wykazano ponadto poprawę kontroli choroby ocenianej za pomocą kwestionariusza AECT. Dobrą kontrolę choroby (AECT ≥10 pkt) po 25 tygodniach leczenia osiągnęło 91% pacjentów w grupie DON Q4W i 74% pacjentów w grupie DON Q8W wobec 41% w grupie PLC.

Jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów w badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy AE-QoL, PGI-C, PGI-S oraz WPAI+CIQ. Stosowanie DON Q4W wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem PLC, zarówno w zakresie łącznego wyniku AE-QoL, jak i większości ocenianych domen. W przypadku schematu DON Q8W nie raportowano formalnej istotności dla łącznego wyniku AE-QoL z powodu hierarchicznej strategii testowania, wykazano natomiast statystycznie istotną poprawę względem grupy kontrolnej w wybranych domenach. Ponadto pacjenci leczeni DON, zwłaszcza w schemacie Q4W, częściej zgłaszali poprawę stanu zdrowia (PGI-C) oraz zmniejszenie nasilenia choroby (PGIS) w porównaniu z grupą PLC. Wyniki kwestionariusza WPAI+CIQ wskazują również na korzystny wpływ DON na produktywność pracy, nauki oraz codzienne funkcjonowanie, przy czym większe korzyści odnotowano w grupie Q4W niż w grupie Q8W.

Badanie jednoramienne OLE – OASIS Plus Switch

Najbardziej aktualna data odcięcia danych w badaniu (27.01.2025 r.) obejmowała okres leczenia wynoszący 52 tygodnie. Badanie wciąż trwa.

Kohorta OASIS Plus OLE

Do kohorty OASIS Plus OLE włączano chorych, którzy ukończyli udział w badaniu OASIS-HAE i wyrażali gotowość do kontynuacji leczenia DON (Q4W lub Q8W), niezależnie czy byli uprzednio leczeni DON, czy otrzymywali PLC.

W kohorcie obejmującej pacjentów kontynuujących leczenie po zakończeniu badania OASIS-HAE obserwowano utrzymującą się skuteczność DON. Po 52 tygodniach leczenia średnia redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości wyjściowej wyniosła ok. 94%, a odsetek pacjentów osiągających ≥70% redukcję liczby napadów przekraczał 95%. Jednocześnie u 48% pacjentów leczonych DON Q4W oraz u 29% otrzymujących DON Q8W nie występowały napady HAE.

Korzystne efekty leczenia obserwowano również w zakresie kontroli choroby i jakości życia. Po 52 tygodniach dobrą kontrolę choroby (AECT ≥10 pkt) uzyskało ponad 95% pacjentów, a poprawa jakości życia ocenianej za pomocą AE-QoL przekraczała próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy.

Kohorta Switch

Do kohorty Switch rekrutowano pacjentów z udokumentowanym, nawracającym HAE, którzy byli uprzednio leczeni LAN, BER lub inhibitorami C1, i którzy zmienili dotychczas stosowaną profilaktykę na DON. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie dla pacjentów przechodzących z leczenia LAN lub BER na DON Q4W.

Po zmianie leczenia na DON obserwowano zmniejszenie częstości napadów HAE. Po 52 tygodniach redukcja wskaźnika napadów wyniosła 64% u pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz 83% u pacjentów wcześniej otrzymujących BER. Zmiana leczenia na DON wiązała się również z poprawą kontroli choroby ocenianej za pomocą kwestionariusza AECT.

Obserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza AE-QoL po zmianie leczenia na DON Q4W, przy czym większe korzyści odnotowano u pacjentów przechodzących ze schematu BER niż ze schematu LAN. Większość pacjentów preferowała terapię DON względem wcześniej stosowanej profilaktyki długoterminowej, wskazując na lepszą kontrolę choroby lub mniejszy dyskomfort związany z iniekcjami jako główne powody wyboru leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

<u>Badanie kliniczne z randomizacją – OASIS-HAE</u>

W badaniu OASIS-HAE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DON a PLC w zakresie częstości występowania TEAE, TRAE oraz SAE. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, a jedyne ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło w grupie PLC. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupie interwencji obejmowały ból głowy, zapalenie części nosowej gardła, grypę oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

<u>Badanie jednoramienne OLE – OASIS Plus Switch</u>

W kohorcie OASIS Plus OLE, po 52 tygodniach obserwacji odsetek pacjentów zgłaszających TEAE, TRAE oraz SAE był wyższy w grupie DON Q4W niż w grupie DON Q8W. Zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, a SAE związanych z leczeniem nie odnotowano. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były: grypa, zapalenie części nosowej gardła, ból pleców, ból głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych, a także COVID-19.

W kohorcie pacjentów zmieniających wcześniejszą profilaktykę na DON (OASIS Plus Switch) po 52 tygodniach nie raportowano ciężkich TRAE ani zgonów. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, ból głowy oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DON wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych niż stosowanie LAN lub BER. Jednocześnie koszty terapii DON są wyższe od kosztów komparatorów, z wyjątkiem porównania z BER w wariancie uwzględniającym RSS, w którym oceniana interwencja jest tańsza. Oszacowany ICUR dla porównania DON vs. LAN wyniósł ok. 14,07 mln zł/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego RSS i ok. zł/QALY z RSS. ICUR oszacowany dla porównania DON vs. BER wyniósł 1,08 mln zł/QALY bez RSS. W wariancie z RSS

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Dawnzera, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą w wariancie bez RSS dla porównania z LAN i dla porównania z BER. Po przeprowadzeniu własnych kalkulacji w modelu wnioskodawcy oszacowane ceny progowe

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. . Po przeprowadzeniu własnych kalkulacji w modelu wnioskodawcy oszacowana cena wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji, stosowanie DON w porównaniu z LAN lub BER . Oszacowany ICUR względem LAN wyniósł ICUR oszacowany dla porównania z BER wyniósł

Progowa cena zbytu netto (CZN) leku Dawnzera, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z LAN , a dla porównania z BER .

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Dawnzera w wariancie podstawowym spowoduje [redacted] (z uwzględnieniem RSS). Z kolei w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, prognozowany wzrost całkowitych wydatków NFZ wyniesie ok. 10,38 mln zł w 1. roku oraz 18,56 mln zł w 2. roku refundacji.

[redacted]

Alternatywne wyniki obliczeń własnych Agencji [redacted]

Głównym źródłem niepewności analizy są założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, w tym liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w PL B.122 oraz prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej (DON) i komparatorów (LAN i BER).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, dr hab. n. med. Marcin Kurowski, zgłosił uwagi do warunków zmiany terapii, wskazując na niespójność proponowanych zapisów. Ekspert opowiedział się za możliwością zmiany leczenia w przypadku utraty skuteczności, działań niepożądanych lub innych przeciwwskazań oraz za skróceniem okresu wymaganego do potwierdzenia nieskuteczności terapii do 6 miesięcy.

Drugi z ankietowanych ekspertów, dr n. med. Tomasz Matuszewski, zwrócił uwagę na niespójność zapisów regulujących zmianę terapii, wskazując, że mogą one utrudniać zmianę leczenia u pacjentów wymagających odstawienia dotychczas stosowanego leku lub intensyfikacji leczenia. Zdaniem eksperta powinno się utrzymać dotychczas obowiązujące w programie lekowym zapisy umożliwiające zmianę leczenia na podstawie wskazań klinicznych. W uwagach podkreślono również, że wymóg dotyczący potwierdzenia nieskuteczności leczenia podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących jest trudny do zastosowania w praktyce klinicznej.

Zdaniem analityków Agencji istnieje potrzeba doprecyzowania kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu poprzez jednoznaczne zdefiniowanie pojęć „ciężki atak” oraz „atak zagrażający życiu”, aby uniknąć niejednoznaczności interpretacyjnych oraz ograniczenia dostępu do leczenia u pacjentów z rzadziej występującymi, ale potencjalnie zagrażającymi życiu napadami HAE. Ponadto zwrócono uwagę na brak zapisów określających możliwość powrotu do wcześniej stosowanej terapii po jej zmianie.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2026, G-BA 2026), 1 rekomendację pozytywną warunkową (NICE 2026) oraz informację o trwającym procesie oceny (CDA-AMC 2026). Kluczowymi argumentami za refundacją były skuteczność DON w profilaktyce napadów HAE, korzystny profil bezpieczeństwa oraz częściowe zaspokojenie potrzeb zdrowotnych. Wśród głównych ograniczeń wskazywano brak bezpośrednich badań porównawczych oraz ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dawnzera (donidalorsen), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz automatyczny. GTIN: 05038256003587
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki hematologiczne, leki stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Kod ATC: B06AC09
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Dawkowanie	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.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Donidalorsen jest zmodyfikowanym 2'-O-metoksyetylowanym oligonukleotydem antysensownym (ang. *antisense oligonucleotide*, ASO) sprzężonym z trzykrotnie rozgałęzioną resztą N-acetylogalaktozaminy ($GalNAc_3$), 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	**Kryteria kwalifikacji:** 1) rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II; 2) wiek od 12 roku życia; 3) udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie berotralstatem, lanadelumabem lub donidalorsenem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich - Sekcja ds. Zespołów Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.*
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/25/2001/001 (opakowanie zawierające jeden wstrzykiwacz) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2026 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *periodic safety update reports*, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Dawnzera, Program lekowy B.122. Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1), EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dawnzera [dostęp: 08.10.2026].

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) (https://pta.med.pl/);
- HAE International (HAEi) (https://haei.org/);

- World Allergy Organization (WAO) (https://worldallergy.org/);
- US Hereditary Angioedema Association (https://www.haea.org/);
- European Reference Network on Rare Immunological Disorders (ERN RITA) (https://ern-rita.org/);

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych *„hereditary angioedema guidelines", „hereditary angioedema recommendation" „hereditary angioedema management"*. Wyszukiwanie przeprowadzono 05.10.2026 r. Analizę ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych krajowych (PTA 2025), międzynarodowych (CHAEN/RCAOH 2026, WAO 2025, HAWK 2025), australijskich (ASCIA 2022) oraz amerykańskich (US HAEA 2020). Pozostałe wytyczne opisano w APD wnioskodawcy.

W większości zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej jako leczenie pierwszego wyboru w LTP wskazano lanadelumab, leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (podawane dożylnie lub podskórnie), berotralstat oraz garadacymab. Wytyczne CHAEN/RCAOH 2026 oraz WAO 2025 wymieniają **donidalorsen** jako jedną z opcji terapeutycznych pierwszego rzutu w leczeniu HAE. Zalecenia dot. profilaktyki długoterminowej pierwszej linii są spójne zarówno w populacji osób dorosłych, jak i w populacji pediatrycznej (≥12 lat).

W przypadku braku dostępu lub nieskuteczności terapii pierwszej linii wszystkie wytyczne zalecają androgeny (danazol) oraz leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) jako terapię drugiego rzutu. Warto podkreślić, że stosowanie androgenów jest ograniczone ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a leki te nie są zalecane u dzieci, młodzieży oraz kobiet w ciąży. Ponadto wytyczne WAO 2025 oraz ASCIA 2022 rekomendują leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH podawane dożylnie w ramach terapii drugiej linii.

We wszystkich dokumentach podkreślano, iż celem długoterminowej profilaktyki HAE jest osiągnięcie kontroli choroby, prowadzącej do normalizacji codziennego funkcjonowania oraz poprawy jakości życia pacjentów. Dodatkowo zwracano uwagę na konieczność dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb i stanu zdrowia pacjentów, z uwzględnieniem dostępnych opcji terapeutycznych, ich skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa. Najnowsze wytyczne (CHAEN/RCAOH 2026) wskazują również, że droga podania leku oraz czas wdrożenia nowej terapii należą do czynników wpływających na decyzję o zmianie terapii. Ponadto rekomendowano regularną ocenę stosowanego leczenia oraz edukację pacjentów w zakresie samodzielnego podawania leków. Jednocześnie wskazano, że każdy pacjent powinien mieć stały dostęp do leczenia doraźnego umożliwiającego szybkie opanowanie napadu choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA 2025 (Polska)	***Leczenie napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z niedoborem inhibitora C1 (HAE-C1-INH)*** **Długoterminowa profilaktyka HAE** Decyzja o rozpoczęciu LTP powinna opierać się na uwzględnieniu indywidualnej sytuacji pacjenta oraz jego aktualnego stanu zdrowia. **Leki pierwszego wyboru:** • lanadelumab; • leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (preferowane w okresie ciąży i laktacji); • berotralstat; • garadacymab. **Opcje alternatywne (w przypadku, gdy nie są dostępne leki pierwszego wyboru):** • androgeny (np. danazol) – przeciwwskazany u dzieci oraz w okresie ciąży i laktacji; • leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy) – ograniczona skuteczność w LTP HAE, stosowanie gł. u dzieci w przypadku niedostępności lub przeciwwskazań do innych terapii). **Przyszłe kierunki rozwoju oraz terapie eksperymentalne:** • navenibart; • deucrictybant; • **donidalorsen**. **LTP u dzieci (≥ 12 lat):** • leki pierwszego rzutu: leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (SC), lanadelumab, berotralstat, garadacymab; • opcje alternatywne: leki antyfibrynolityczne. *Siła zaleceń: nie podana.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CHAEN/RCAOH 2026 (Międzynarodowe/ Kanada)	**<u>Długoterminowa profilaktyka u pacjentów z HAE spowodowanym niedoborem C1-INH</u>** Cele LTP obejmują: ograniczenie częstości i/lub nasilenia napadów HAE, optymalnie poprzez całkowite zapobieganie ich występowaniu, minimalizację wpływu choroby na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) oraz umożliwienie pacjentom prowadzenia normalnego, aktywnego życia. • Długoterminową profilaktykę należy rozważać podczas każdej wizyty, uwzględniając aktywność choroby, jej obciążenie, stopień kontroli oraz preferencje pacjenta [p*oziom wiarygodności: konsensus; siła rekomendacji: silna*]. • Wszyscy pacjenci powinni posiadać plan postępowania obejmujący natychmiastowy dostęp do skutecznego leczenia napadów [*Poziom wiarygodności: niski. Siła rekomendacji: silna*]. • Skuteczne terapie stosowane w LTP – w kolejności alfabetycznej, bez sugerowania jakiejkolwiek hierarchii preferencji [p*oziom wiarygodności: wysoki; siła rekomendacji: silna*]: o berotralstat; o **donidalorsen**; o garadacymab; o lanadelumab; o leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH. • Opcje pierwszego wyboru LTP: ww. leki [p*oziom wiarygodności: konsensus; siła rekomendacji: silna*]. • Dodatkowe opcje terapeutyczne (w przypadku braku dostępu do terapii pierwszego wyboru): o androgeny (danazol); o leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy). **<u>Długoterminowa profilaktyka u dzieci z HAE z niedoborem inhibitora C1 (C1-INH)</u>** • lanadelumab oraz leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH stanowią skuteczne metody leczenia u dzieci [p*oziom wiarygodności: umiarkowany; siła rekomendacji: silna*]; • berotralstat jest skuteczną terapią stosowaną w LTP u młodzieży [p*oziom wiarygodności: niski; siła rekomendacji: silna*]; • androgeny nie powinny być stosowane w LTP u dzieci i młodzieży [p*oziom wiarygodności: umiarkowany; siła rekomendacji: silna*]. **<u>Samodzielne podawanie leczenia</u>** • Wszyscy pacjenci z HAE powinni zostać przeszkoleni w zakresie samodzielnego podawania terapii swoistych dla HAE, o ile są odpowiednimi kandydatami do takiego postępowania. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą samodzielnie podawać leczenia, należy zapewnić rozwiązania umożliwiające terminowy dostęp do wszystkich odpowiednich terapii. [p*oziom wiarygodności: konsensus; siła rekomendacji: silna*]. **<u>Zmiana długoterminowej profilaktyki to decyzja zindywidualizowana</u>** Do kluczowych czynników uzasadniających rozważenie zmiany LTP należą: • brak skuteczności leczenia; • występowanie działań niepożądanych; • droga podania leku; • czas wdrożenia nowej terapii (w tym konieczność zastosowania dawek nasycających); • preferencje pacjenta; • zmiana stanu klinicznego pacjenta (np. ciąża); • aspekty związane z kosztami i dostępnością refundacji. *<u>Poziomy dowodów:</u>* *Wysoki – istnieje bardzo wysoki poziom pewności, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanej wielkości efektu.* *Umiarkowany – istnieje umiarkowany poziom pewności co do oszacowanej wielkości efektu; rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanej wielkości efektu, jednak istnieje możliwość, że istotnie się od niej różni.* *Niski – poziom pewności co do oszacowanej wielkości efektu jest ograniczony; rzeczywisty efekt może istotnie różnić się od oszacowanej wielkości efektu.* *Bardzo niski – poziom pewności co do oszacowanej wielkości efektu jest bardzo niski; rzeczywisty efekt prawdopodobnie istotnie różni się od oszacowanej wielkości efektu.* *Konsensus – brak opublikowanych dowodów naukowych, jednak dany obszar uznaje się za istotny i uzasadniający sformułowanie zalecenia.* *<u>Siła rekomendacji:</u>* *Silna:* *1. Im wyższa jakość dowodów naukowych, tym większe prawdopodobieństwo, że zasadne jest wydanie silnej rekomendacji.* *2. Im większa różnica między efektami pożądanymi i niepożądanymi, tym większe prawdopodobieństwo, że zasadne jest wydanie silnej rekomendacji.* *Słaba:* *1. Im większe zróżnicowanie wartości i preferencji lub im większa niepewność dotycząca wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo, że zasadne jest wydanie słabej rekomendacji.* *2. Im wyższe koszty interwencji, tj. im większe zużycie zasobów, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że zasadne jest wydanie silnej rekomendacji.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WAO 2025 (Międzynarodowe)	***Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)*** **<u>Długoterminowe leczenie profilaktyczne</u>** LTP obejmuje regularne stosowanie leków mających na celu osiągnięcie pełnej kontroli choroby poprzez zapobieganie napadom oraz poprawę, a także normalizację życia pacjentów z HAE. LTP powinna być zindywidualizowana zgodnie z podejściem „*treat-to-target*" i regularnie poddawana ponownej ocenie, co najmniej raz w roku, na podstawie aktywności choroby, aktualnej i przewidywanej poprawy jakości życia (ang. *Quality of Life*, QoL), dostępności zasobów, zatwierdzonych leków dla określonych grup wiekowych, obciążenia związanego z leczeniem oraz preferencji pacjenta. • Rekomendowane, aby wszyscy pacjenci z HAE byli oceniani pod kątem kwalifikacji do LTP podczas każdej wizyty, z wykorzystaniem podejścia opartego na wspólnym podejmowaniu decyzji [*jakość dowodów: niska ⊕⊕◯◯; siła rekomendacji: silna*]. • Rekomendowane zapewnienie pacjentom dostępu do leczenia doraźnego podczas stosowania profilaktyki długoterminowej. • Opcje pierwszego wyboru LTP [*jakość dowodów: niska ⊕⊕◯◯; siła rekomendacji: silna*]: o leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (SC); o lanadelumab; o berotralstat; o garadacymab; o **donidalorsen.** • Opcje drugiego wyboru – w przypadku, kiedy terapie pierwszego wyboru nie są dostępne, nie są możliwe do zastosowania lub nie są tolerowane [*jakość dowodów: niska ⊕⊕◯◯; siła rekomendacji: umiarkowana*]: o leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (IV); o androgeny (danazol) – w najmniejszej skutecznej dawce; nie stosować w okresie ciąży oraz u dzieci i młodzieży; o leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy – wykazuje umiarkowaną skuteczność w HAE-C1-INH, ale osiąga lepsze wyniki w HAE-nC1-INH); stosowane w okresie ciąży u dzieci. • Rekomendowane, aby wszyscy pacjenci z HAE stosowali zwalidowane narzędzia do oceny aktywności choroby, ciężkości choroby, kontroli choroby, skuteczności leczenia oraz jakości życia (QoL), a także podlegali regularnym ponownym ocenom w celu zapewnienia optymalnego postępowania terapeutycznego. **<u>Długoterminowe leczenie profilaktyczne u dzieci</u>** • Leczenie pierwszego wyboru: leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH (SC), lanadelumab, berotralstat, garadacymab lub donidalorsen [*jakość dowodów: niska ⊕⊕◯◯; siła rekomendacji: silna*]. • Leczenie drugiego wyboru (w przypadku braku leków pierwszego rzutu): leki antyfibrynolityczne [*jakość dowodów: bardzo niska ⊕◯◯◯; siła rekomendacji: umiarkowana*]. *<u>Jakość dowodów:</u>* *Wysoka (⊕⊕⊕⊕): dalsze badania z bardzo małym prawdopodobieństwem zmienią poziom pewności oszacowania efektu.* *Umiarkowana (⊕⊕⊕◯): dalsze badania mogą wpłynąć na poziom pewności oszacowania efektu i mogą zmienić jego wartość.* *Niska (⊕⊕◯◯): dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na poziom pewności oszacowania efektu i mogą zmienić jego wartość.* *Bardzo niska (⊕◯◯◯): oszacowanie efektu jest wysoce niepewne.* *<u>Siła rekomendacji:</u>* *Rekomendacje klasyfikowano jako silne (Strong), umiarkowane (Moderate), słabe (Weak) lub odradzające stosowanie (Recommend Against), uwzględniając bilans korzyści i ryzyka, jakość dowodów, opinię ekspertów, wykorzystanie zasobów, aspekty równości dostępu oraz akceptowalność dla pacjentów. W przypadku gdy dane zalecenie odnosiło się do wielu punktów końcowych, ostateczną siłę zalecenia oraz ocenę jakości dowodów ustalano na podstawie ważonej oceny poszczególnych składowych.*
HAWK 2025 (międzynarodowe)	***<u>Postępowanie w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci powyżej 12 r.ż.</u>*** Leczenie obejmuje zastosowanie którejkolwiek z wymienionych opcji terapeutycznych: • garadacymab, podawany podskórnie; • lanadelumab; • koncentrat pdC1INH podawany dożylnie lub podskórnie; • berotralstat, podawany doustnie. Zalecane dawki dla tej grupy pacjentów są zgodne z dawkami ustalonymi dla dorosłych. W przypadku berotralstatu i lanadelumabu występuje opóźnienie w osiągnięciu optymalnego efektu ochronnego wynoszące kilka tygodni, co należy wziąć pod uwagę przy rozpoczynaniu profilaktyki. • Rekomendacja 15: Sugeruje się nie stosować inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę u dzieci z HAE. *[poziom dowodów: niski]* • Rekomendacja 16: Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci pediatryczni z HAE byli regularnie szczepieni zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 32: Rekomenduje się uwzględnienie częstotliwości i lokalizacji napadów obrzęku żołądka, obciążenia chorobą, jakości życia, preferencji pacjentów i opiekunów oraz dostępności leków przy rozważaniu długoterminowej profilaktyki. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 35: W przypadku nastolatków z HAE spowodowanym niedoborem inhibitora C1, w wieku 12 lat lub starszych, rekomenduje się stosowanie którejkolwiek z następujących metod leczenia: berotralstatu,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	garadacymabu, lanadelumabu lub inhibitora C1 pochodzącego z osocza, jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu. *[poziom dowodów: wysoki]* • Rekomendacja 36: Rekomenduje się ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LTP u dzieci z HAE spowodowanym niedoborem inhibitora C1 co najmniej trzy i sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie co najmniej raz w roku. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 44: Sugeruje się, aby w przypadku braku dostępności opcji leczenia pierwszego rzutu rozważyć zastosowanie leków antyfibrynolitycznych w ramach LTP u dzieci i młodzieży. *[poziom dowodów: konsensus]* • Rekomendacja 45: Sugeruje się, aby w przypadku braku dostępności opcji leczenia pierwszego rzutu stosować atenuowane androgeny w ramach LTP u nastolatków w stadium dojrzewania V w skali Tannera, podając najniższą skuteczną dawkę. *[poziom dowodów: niski]* *Poziom dowodów:* *Wysoki – Randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne o wysokiej jakości.* *Umiarkowany – Randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości (np. przeprowadzone wyłącznie w warunkach pojedynczej ślepej próby, z ograniczoną liczbą uczestników: co najmniej 15 pacjentów w każdej grupie badawczej).* *Niski – Badanie porównawcze o poważnych ograniczeniach metodologicznych (np. brak ślepej próby, bardzo mała liczebność próby i brak randomizacji) lub duże retrospektywne badanie obserwacyjne, duże badanie otwarte, dane z rejestru.* *Konsensus – Opracowano na podstawie istniejącego dokumentu konsensusowego lub oświadczenia opartego na opinii ekspertów, w wyniku głosowania podczas konferencji konsensusowej, dowody nieujęte w poprzednich grupach.* *Siła rekomendacji:* *Rekomenduje się – Silna rekomendacja „za".* *Sugeruje się – Słaba rekomendacja „za".*
ASCIA 2022 (Australia i Nowa Zelandia)	***Postępowanie w HAE*** **<u>Długoterminowa profilaktyka – regularne stosowanie leków w celu zapobiegania napadom HAE</u>** Decyzja o wdrożeniu LTP zależy od kilku czynników: • wpływu choroby na jakość życia pacjenta, określanego na podstawie częstości napadów; • ciężkości i lokalizacji wcześniejszych napadów; • obecności lub braku znanych czynników wyzwalających napad oraz możliwości ich modyfikacji; • dostępności odpowiedniego wsparcia medycznego; • bilansu powyższych czynników względem akceptowalności, kosztów i potencjalnej szkodliwości związanej ze stosowaniem leków profilaktycznych. Do niedawna długoterminowe leczenie zapobiegawcze prowadzone było przy użyciu starszych preparatów doustnych (kwas traneksamowy, danazol, stanazolol), co związane było ze znaczącymi problemami, brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. Dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji użyteczną opcją jest C1-INH w podaniu dożylnym, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić problemy z dostępem żylnym i samodzielnym podaniem leku. Obecnie dostępne są również: C1-INH w podaniu podskórnym i lanadelumab. Drogą podania najnowszych zarejestrowanych produktów leczniczych jest wstrzyknięcie podskórne, co ułatwia samodzielne stosowanie leków u większości lub wszystkich pacjentów poddanych odpowiedniemu przeszkoleniu Istotnym elementem profilaktyki jest unikanie czynników wyzwalających ataki HAE, tj.: stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. *<u>Siła zaleceń:</u> nie podana.*
US HAEA 2020 (USA)	• Decyzja o zastosowaniu długoterminowego leczenie profilaktycznego nie może być oparta na sztywnych kryteriach, lecz powinna odzwierciedlać potrzeby indywidualnego pacjenta [*siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka*]. • Długoterminowe leczenie profilaktyczne HAE-C1-INH powinno obejmować leki pierwszego wyboru (leki osoczopochodne zawierające czynnik C1-INH [IV, SC] lub lanadelumab [*siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka*]. • Opcje drugiego wyboru: androgeny (np. danazol) oraz leki przeciwfibrynolityczne (kwas traneksamowy lub kwas ε-aminokapronowy). • Wskazania do stosowania leków pierwszego wyboru w HAE są takie same u dzieci jak u dorosłych, chociaż różnice regulacyjne wpływają na możliwość stosowania niektórych leków w zależności od wieku dziecka [*siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana*]. • Plany leczenia HAE muszą być zindywidualizowane zgodnie z potrzebami każdego pacjenta ze względu na dużą zmienność objawów HAE, odpowiedzi na różne leki stosowane w HAE oraz ich tolerancji, a także liczne czynniki wpływające na przebieg kliniczny choroby i jakość życia. Plany leczenia powinny być regularnie monitorowane i dostosowywane do potrzeb pacjenta [*siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana*]. *Jakość dowodów i siła rekomendacji: wg skali GRADE.*

IV – podanie dożylnie (ang. *intravenous*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Lanadelumab	TAK	„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."	Wybór prawidłowy.
Berotralstat	TAK		Wybór prawidłowy.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie pierwszej linii w ramach długoterminowej profilaktyki HAE obejmuje stosowanie berotralstatu, garadacymabu, lanadelumabu oraz leków osoczopochodnych zawierających czynnik C1-INH. Obecnie w Polsce, w ramach programu lekowego B.122 Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1), refundowane są substancje czynne berotralstat i lanadelumab.

Obaj ankietowani przez Agencję eksperci jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu wskazali lanadelumab i berotralstat, podkreślając wysoką skuteczność lanadelumabu. Ponadto dr hab. n. med. Marcin Kurowski wskazał danazol, stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), oraz podskórnie podawany osoczopochodny inhibitor C1-esterazy, dostępny u kobiet w ciąży i okresie laktacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego B.122 potwierdzają zasadność wyboru komparatorów przez wnioskodawcę. Od 2022 r. w programie finansowany jest lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro), natomiast od 1 stycznia 2026 r. refundacją w ramach programu B.122 objęto również berotralstat (produkt leczniczy Orladeyo). Na dzień 21 września 2026 r. nie zidentyfikowano natomiast w danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ świadczeń związanych ze stosowaniem leku Orladeyo.

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

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

* dane za niepełny okres – do czerwca 2026 r.

Źródło: Moduł Eksploracji Rynku Leków [dostęp: 21.09.2026].

Komentarz analityków Agencji

Produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab) oraz Orladeyo (berotralstat) są obecnie refundowane w ramach PL B.122. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację zarówno dla Takhzyro (nr 96/2024 z dnia 26 września 2024 r.), jak i dla Orladeyo (nr 118/2025 z dnia 21 sierpnia 2025 r.) w sprawie objęcia refundacją ww. produktów leczniczych. Prezes Agencji uznał refundację Takhzyro za niezasadną w szerszej populacji ze względu na zaproponowane warunki finansowe, brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, a także znaczne obciążenie płatnika publicznego. Z kolei w przypadku Orladeyo wskazano na brak badań bezpośrednio porównujących BER z LAN (który stanowił komparator i był refundowany w PL B.122.) oraz wyższy koszt stosowania technologii BER względem komparatora.

Należy mieć także na uwadze fakt, że w trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego Agencja przeprowadziła ocenę produktu leczniczego Andembry (garadacymab)[7], wskazanego do stosowania w rutynowej profilaktyce napadów HAE w analogicznej populacji pacjentów. W Rekomendacji nr 153/2026 z dnia 7 października 2026 r. Prezes Agencji uznał objęcie produktu refundacją za niezasadne. Uzasadnienie negatywnej rekomendacji obejmowało m.in. niepewność wyników przedstawionych analiz, w tym ograniczenia dostępnych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, brak wykazania efektywności kosztowej, przewidywany istotny

[7] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/082/AWA/OTAP.4131.7.2026_Andembry%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.10.2026].

wpływ na budżet płatnika publicznego przy niepewności dotyczącej liczebności populacji docelowej oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości.

Na dzień ukończenia prac nad niniejszym raportem nie jest znana decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Andembry.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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.	Pacjenci z HAE z prawidłowym poziomem inhibitora C1.	Brak uwag.
Interwencja	Donidalorsen stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Dawnzera.	–	Brak uwag.
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.	–	Brak uwag.
Punkty końcowe	• Liczba napadów HAE, • odpowiedź kliniczna, • kontrola choroby, • jakość życia pacjentów, • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, • bezpieczeństwo terapii.	–	Brak uwag.
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz ich przedłużenia, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.	• Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Brak uwag.
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa pierwotne, randomizowane badania: OASIS-HAE (17 publikacji) oraz *Fijen 2022* (4 publikacje), porównujące donidalorsen z placebo;
- dwa jednoramienne badania OLE: OASIS Plus Switch (18 publikacji) – stanowiące przedłużenie badania OASIS-HAE oraz *Fijen 2022 OLE* – będące przedłużeniem badania *Fijen 2022* (17 publikacji);

- 2 publikacje wtórne (*Raja 2024* i *Longhurst 2024*).

[redacted]

Główne dowody kliniczne dla DON stanowiły badanie III fazy OASIS-HAE, jego długoterminowe przedłużenie OASIS Plus oraz wyniki [redacted]. Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawca uwzględnił badanie fazy II *Fijen 2022* wraz z badaniem przedłużonym *Fijen 2022 OLE*, które miały charakter uzupełniający względem badań stanowiących podstawę rejestracji produktu leczniczego. Szczegółową charakterystykę i wyniki badania *Fijen 2022* przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy (załącznik D.1.–D.3. oraz w rozdział 6. AKL wnioskodawcy).

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9.10.2026 r. Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5) (NCT05139810) *17 publikacji** **Źródło finansowania:** Ionis Pharmaceuticals, Inc.	**Badanie:** • III fazy; • randomizowane; • podwójnie zaślepione; • wieloośrodkowe (w tym Polska). **Hipoteza:** *superiority*. **Okres obserwacji:** • ≤46 tygodni: o skrining: ≤8 tygodni; o okres leczenia: 25 tygodni; o okres obserwacji po leczeniu: ≤13 tygodni.	**Interwencja:** • donidalorsen (DON) – podawany w dawce 80 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W). **Komparator:** • placebo (PLC) – podawane analogicznie jak badana interwencja. **Populacja:** N=90 (w tym 7 pacjentów z grupy młodzieży w wieku 12–17 lat). • **DON**: n=68; o Q4W: n=45; o Q8W: n=23; • **PLC**: n=22. Pacjenci zostali przypisani losowo w stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup leczenia otrzymujących badany lek co 4 tygodnie (kohorta A) lub co 8 tygodni (kohorta B). W każdej z grup pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:1 do podgrupy otrzymującej donidalorsen lub do podgrupy otrzymującej placebo.	**Kryteria włączenia (wybrane):** • Wiek ≥12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody. • Udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub typu II, w oparciu o historię kliniczną (epizody obrzęku tkanki podskórnej lub śluzówek, bez świądu i bez towarzyszącej pokrzywki), wyniki badań diagnostycznych (poziom funkcjonalny inhibitora C1 (C1-INH) <40% normy, przy czym dopuszczalny był poziom 40–50%, jeśli stężenie składowej C4 było poniżej dolnej granicy normy lub wykazano obecność mutacji w genie SERPING1) oraz przynajmniej jedną z wymienionych cech: początek objawów HAE w wieku ≤30 lat, historia rodzinna HAE typu I/II lub stężenie składowej C1q w granicach normy. • Wystąpienie minimum dwóch napadów HAE potwierdzonych przez badacza w okresie skriningu. • Dostęp do co najmniej jednego zatwierdzonego leku doraźnego (np. osoczopochodnego lub rekombinowanego koncentratu inhibitora C1 bądź antagonisty receptora bradykininy oraz posiadanie umiejętności jego zastosowania w celu leczenia napadów HAE. • W przypadku kobiet: brak ciąży (oraz brak planów zajścia w ciążę w trakcie badania) i laktacji, przy jednoczesnym spełnieniu jednego z warunków: status osoby sterylnej chirurgicznie (np. niedrożność jajowodu, po histerektomii, obustronnej salpingektomii lub obustronnej oofrektomii), status po menopauzie, zachowywanie wstrzemięźliwości seksualnej (zgodnej z dotychczasowym stylem życia) lub wyrażenie zgody na stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji od momentu podpisania świadomej zgody do co najmniej 24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu badanego. • W przypadku mężczyzn: sterylność chirurgiczna lub wyrażenie zgody na stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji w przypadku kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym, w okresie od podpisania świadomej zgody do ≥24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu badanego. **Kryteria wykluczenia (wybrane):** • Przewidywane zastosowanie profilaktyki krótkoterminowej napadów HAE w związku z planowanym zabiegiem medycznym w okresie przesiewowym, leczenia lub obserwacji po leczeniu.	**Pierwszorzędowy:** • wskaźnik napadów HAE (w przeliczeniu na 4 tygodnie), które wystąpiły od 1. do 25. tygodnia leczenia. **Pozostałe (wybrane):** • wskaźnik napadów HAE (w przeliczeniu na 4 tygodnie), które wystąpiły od 5. do 25. tygodnia leczenia; • odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE w okresie od 5. do 25. tygodnia leczenia; • liczba pacjentów z odpowiedzią kliniczną od 5. do 25. tygodnia; • wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (w przeliczeniu na 4 tygodnie), w okresie od 5. do 25. tygodnia leczenia; • liczba napadów HAE (w przeliczeniu na 4 tygodnie), które wymagały zastosowania leczenia doraźnego (ratunkowego); • stopień kontroli choroby badany przy wykorzystaniu Testu Kontroli Obrzęku Naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test,* AECT); • zmiana od punktu wyjściowego w kwestionariuszu do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (ang. A*ngioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) w 25. tygodniu; • ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• Współistniejące rozpoznanie jakiegokolwiek innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku nabytego, idiopatycznego lub HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (HAE typu III). • Przewidywana zmiana w dotychczasowym schemacie stosowania profilaktyki androgenowej wykorzystywanej w leczeniu napadów HAE. • Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie skriningu, obejmujące: aktywność AlAT lub AspAT >3-krotność górnej granicy normy (GGN), stężenie bilirubiny całkowitej >1,5-krotności GGN (lub >5 mg/dl u pacjentów z zespołem Gilberta), liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy, a także obniżony współczynnik eGFR (<45 ml/min dla pacjentów dorosłych lub <60 ml/min dla młodzieży w wieku od 12 do 18 lat). • Wywiad w kierunku nabytych koagulopatii lub skaz krwotocznych (w tym m.in. trombocytopenii, koagulopatii w przebiegu chorób wątroby czy polekowych zaburzeń czynności płytek), wrodzonych chorób układu krzepnięcia (np. hemofilii typu A lub B) oraz stanów nadkrzepliwości, • Obecność jakiejkolwiek klinicznie istotnej choroby nerek lub wątroby. • Aktywne zakażenie wymagające systemowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwdrobnoustrojowego, które nie zakończy się przed 1. dniem badania. • Aktywne zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV (zdiagnozowane serologicznie i potwierdzone testem RNA) bądź przebyte wcześniej leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C. • Choroba nowotworowa rozpoznana w czasie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem skutecznie wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in situ. • Nadwrażliwość na produkt badany (donidalorsen), placebo lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.	
OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7) (NCT05392114) *18 publikacji*** **Źródło finansowania:**	**<u>Badanie:</u>** • długookresowe przedłużenie badania OASIS-HAE; • jednoramienne; • dwukohortowe; • otwarte;	**<u>Interwencja</u>:** donidalorsen (DON) – podawany w dawce 80 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego. • **Kohorta OASIS Plus OLE**: częstotliwość dawkowania zgodna z badaniem OASIS-HAE: ○ Q4W;	**<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u>** **Kohorta OASIS Plus OLE:** • ukończenie udziału w badaniu OASIS-HAE (25 tygodni) i gotowość do kontynuacji leczenia donidalorsenem. **Kohorta Switch:** • wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu przez pacjenta lub jego opiekuna prawnego; • wiek ≥12 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody; • udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub typu II;	**<u>Pierwszorzędowy:</u>** • częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs). **<u>Pozostałe (wybrane):</u>** • zmiana wyników w kwestionariuszu AE-QoL;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Ionis Pharmaceuticals, Inc.	• wieloośrodkowe (w tym Polska). **Okres obserwacji:** badanie w toku. Ostatnia data odcięcia danych: 27.01.2025 r. (52 tygodni leczenia).	○ Q8W, pod warunkiem, że w tyg. 17–25 badania OASIS-HAE nie wystąpiły napady HAE; ○ w przypadku braku utrzymania kontroli choroby możliwa była zmiana z Q8W na Q4W; ○ po 1 roku dopuszczano zmianę schematu dawkowania pomiędzy Q4W i Q8W na podstawie decyzji badacza. • **Kohorta Switch:** dawkowanie Q4W z możliwością zmiany dawkowania na Q8W po upływie 1 roku leczenia (na podstawie decyzji badacza). **Komparator:** brak. **Populacja:** N=148 • **Kohorta OASIS Plus OLE** – pacjenci uprzednio włączeni do badania OASIS-HAE, kontynuujący leczenie: n=83. • **Kohorta Switch** – pacjenci uprzednio leczeni lanadelumabem (LAN; n=31), berotralstatem (BER; n=11) lub inhibitorami C1 (C1-INH; n=22), którzy zmienili dotychczas stosowaną profilaktykę na donidalorsen (DON): n=64.	• przyjmowanie stabilnej dawki dopuszczonej profilaktyki długoterminowej (LTP) przez co najmniej 12 tygodni przed skriningiem; • stosowanie jednego z następujących leków w ramach dotychczasowej profilaktyki: podskórnego lanadelumabu, podskórnego lub dożylnego inhibitora C1 (pochodzenia osoczowego lub rekombinowanego) bądź doustnego berotralstatu. **Kryteria wykluczenia (wybrane):** • rozpoznanie jakiegokolwiek innego współistniejącego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku nabytego, idiopatycznego lub HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1; • przewidywana zmiana w dotychczasowym schemacie stosowania profilaktyki androgenowej wykorzystywanej w leczeniu napadów HAE; • klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie skriningu; • choroba nowotworowa rozpoznana w czasie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem skutecznie wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego piersi in situ oraz raka gruczołu krokowego w 1 stadium; • nadwrażliwość na badany lek (DON), placebo lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.	• liczba napadów HAE (w przeliczeniu na miesiąc); • odsetek pacjentów wolnych od napadów HAE; • liczba umiarkowanych lub ciężkich napadów HAE (w przeliczeniu na miesiąc); • liczba napadów HAE wymagających leczenia doraźnego (ratunkowego).

AECT – Test Kontroli Obrzęku Naczynioruchowego (ang. Angioedema Control Test); AE-QoL – Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (ang. Angioedema Quality of Life Questionnaire); LTP – profilaktyka długoterminowa (ang. long-term prophylaxis); OLE – otwarte badanie przedłużone (ang. open-label extension); Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie; Q8W – dawkowanie co 8 tygodni; TEAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events).

** Riedl 2024a, Riedl 2025a, Yarlas 2026, Singh 2025, Yarlas 2024, Jacobs 2025, Cardet 2026, Craig 2026, Cohn 2025a, Cohn 2025b, Cohn 2025c, Cohn 2024, Singh 2024, Baptist 2026, NCT05139810, 2021-002571-19, EPAR Dawnzera*

*** Riedl 2025b, Riedl 2026a, Riedl 2026b, Riedl 2025c, Riedl 2025d, Riedl 2025e, Riedl 2024b, Riedl 2024c, Wedner 2026, Lumry 2026 – Plus (OLE), Tachdjian 2025 – Plus (OLE), Tachdjian 2024a – Plus (OLE), Tachdjian 2024b – Plus (OLE), Cohn 2025d – Plus (OLE), Cohn 2025e – Plus (OLE), Cohn 2025f – Plus (OLE), NCT05392114, 2022-000757-93*

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4. oraz w załącznikach B.1. i B.2. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w załącznikach B.3., B.4., D.1.–D.3. oraz w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych, tj. *ClinicalTrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*, strony internetowe towarzystw naukowych, agencji rządowych EMA i FDA oraz strony internetowe z raportami badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (*IONIS Pharmaceuticals*).

Proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie wykazuje istotnych uchybień, a jej konstrukcja oraz sposób realizacji umożliwiły właściwą identyfikację i selekcję dostępnych dowodów naukowych. Wyniki wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez Agencję, w ramach którego nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, potwierdzają powyższą ocenę.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych OASIS-HAE oraz *Fijen 2022* za pomocą 2. wersji narzędzia Cochrane (ang. *Cochrane Risk of Bias Tool version 2*, RoB 2) – ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obu badaniach oceniono jako niskie. Zdaniem analityków Agencji ocena została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Jednoramienne badania OASIS Plus Switch oraz *Fijen 2022 OLE* oceniono za pomocą skali NICE na 7/8 punktów (jeden punkt w każdym z badań odjęto za brak informacji o konsekutywnej rekrutacji pacjentów).

Oba włączone do analizy opracowania wtórne, tj. *Raja 2024 i Longhurst 2024,* oceniono w skali AMSTAR II jako przeglądy o krytycznie niskiej jakości.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do oceny badań przedstawionej przez wnioskodawcę. Szczegóły dotyczące oceny wiarygodności wszystkich badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdziałach 4. i 6. oraz w załącznikach C.1.–C.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Analiza kliniczna opierała się na jakościowym i ilościowym podsumowaniu wyników randomizowanego badania OASIS-HAE oraz otwartego badania przedłużonego, będącego jego kontynuacją – OASIS Plus Switch.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9. AKL wnioskodawcy):

- *Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) należy do chorób rzadkich, tym samym liczebność populacji w odnalezionych badaniach klinicznych jest stosunkowo niewielka. (…)*
- *Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego OASIS-HAE spełniali pacjenci, u których w okresie run-in trwającym od 56 do 1 dnia przed randomizacją wystąpiły minimum dwa potwierdzone przez badacza napady HAE. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.122 obejmują chorych z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków HAE, tj. minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Populacja z badania rejestracyjnego jest zbliżona do populacji zdefiniowanej w programie lekowym, ponieważ ≥2 napady HAE w czasie 56 dni przy ekstrapolacji czasowej mogą oznaczać ≥6 napadów HAE w czasie 6 miesięcy. (…)*
- *W badaniu OASIS-HAE przeprowadzono randomizację bez stratyfikacji ze względu na wyjściowy wskaźnik napadów HAE, jednak znaczne redukcje wskaźnika napadów HAE obserwowano w każdej z podgrup wyszczególnionych ze względu na liczbę napadów wyjściowo (tygodnie 0–52) (…).*
- *Ze względu na mechanizm działania donidalorsenu, obecna już w osoczu prekallikreina musi ulec naturalnej degradacji, zanim lek osiągnie pełną skuteczność kliniczną. Zauważono, że stabilizacja efektu leczenia (steady state) osiągana jest po około 25–30 dniach, co pokrywa się z podaniem drugiej dawki leku w 5. tygodniu. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki w pełnym okresie leczenia (1–52 tyg.) oraz w tygodniach 5–25.*
- *Na początku okresu obserwacji w ramach badania OASIS-HAE, wyniki numeryczne schematu DON Q4W i DON Q8W różniły się, co mogło wynikać z dłuższego czasu potrzebnego na osiągnięcie stabilizacji efektu leczenia przy rzadszym dawkowaniu leku. (…)*

- [redacted]
- *W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania donidalorsenu w ramach profilaktyki długoterminowej (LTP) napadów HAE. (…)*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Badanie OASIS-HAE:

- Krótki okres leczenia pacjentów w badaniu (25 tygodni) ogranicza możliwość oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii donidalorsenem względem placebo.
- Większość uczestników badania stanowiły osoby dorosłe. Niewielka liczba pacjentów pediatrycznych w wieku ≥12 lat (n=7) ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania na temat skuteczności leku w tej podgrupie chorych.

Badanie OASIS Plus Switch:

- Brak okresu wypłukiwania (*washout*) podczas zmiany terapii na donidalorsen może utrudniać jednoznaczne przypisanie obserwowanych efektów wyłącznie donidalorsenowi, szczególnie we wczesnym okresie po rozpoczęciu leczenia
- Heterogeniczność wcześniejszego leczenia, obejmująca stosowanie LAN, BER oraz preparatów C1-INH, może utrudniać interpretację wyników i ocenę wpływu rodzaju terapii wyjściowej na efekty uzyskiwane po zmianie leczenia na donidalorsen.
- Jednoramienny, otwarty charakter badania oraz brak grupy kontrolnej ograniczają możliwość jednoznacznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa donidalorsenu po zmianie leczenia. Zgodnie z założeniami badania wyniki analizowano z wykorzystaniem statystyki opisowej, bez formalnego testowania hipotez statystycznych, co ogranicza możliwość wnioskowania o istotności obserwowanych zmian.
- Niewielka liczebność podgrup w kohorcie Switch, szczególnie pacjentów uprzednio leczonych BER (n=11), stanowi dodatkowe źródło niepewności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Szczegółowy opis analizy skuteczności został przedstawiony w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

Badanie kliniczne z randomizacją – OASIS-HAE

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane badania RCT III fazy – OASIS-HAE. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. wskaźnika napadów HAE, odpowiedzi klinicznej, kontroli choroby oraz oceny jakości życia pacjentów.

Występowanie napadów HAE

Stosowanie DON w porównaniu do PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania napadów HAE. Większą redukcję wskaźnika napadów obserwowano przy podawaniu DON co 4 tygodnie (Q4W) niż co 8 tygodni (Q8W). W schemacie Q8W nie wykazano istotności statystycznej jedynie w odniesieniu do wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Tabela 8. Wskaźnik napadów HAE dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (badanie OASIS-HAE)

Punkt końcowy	Podanie	N	DON	N	PLC	DON vs PLC
			LSM (95% CI)		LSM (95% CI)	różnica [%] (95% CI), wartość p
Wskaźnik napadów HAE od 1 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,44 (0,27; 0,73)	22	2,26 (1,66; 3,09)	**-81 (-89; -65), <0,001**
	Q8W	23	1,02 (0,65; 1,59)			**-55 (-74; -22), 0,004**
Wskaźnik napadów HAE od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,30 (0,15; 0,58)	22	2,25 (1,59; 3,18)	**-87 (-94; -72), <0,001**
	Q8W	23	0,90 (0,53; 1,52)			**-60 (-79; -25), 0,004**
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,12 (0,04; 0,35)	22	1,15 (0,72; 1,83)	**-89 (-97; -66), <0,001**
	Q8W	23	0,68 (0,37; 1,23)			-41 (-72; 26), 0,173
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,15 (0,06; 0,39)	22	1,80 (1,23; 2,62)	**-92 (-97; -77), <0,001**
	Q8W	23	0,59 (0,31; 1,15)			**-67 (-85; -29), 0,004**

Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie; Q8W – dawkowanie co 8 tygodni; DON – donidalorsen; PLC – placebo; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

Wskaźnik napadów obliczano jako liczbę napadów HAE, potwierdzonych przez niezależny komitet (ang. *Independent Committee*, IC), które wystąpiły od 1. do 25. tygodnia badania, podzieloną przez liczbę dni uczestnictwa pacjenta w tym okresie, a następnie przemnożoną przez 28 dni.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.1.

Odpowiedź kliniczna

Terapia z wykorzystaniem DON wiązała się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie, definiowanej jako ≥50%, ≥70% lub ≥90% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej w okresie od 5. do 25. tygodnia, względem PLC.

Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów w analizowanym okresie był istotnie statystycznie wyższy w grupie DON Q4W w porównaniu z PLC, natomiast w przypadku schematu DON Q8W nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 9. Odpowiedź kliniczna dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (badanie OASIS-HAE)

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)[1]
Redukcja wskaźnika napadów ≥50% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	42/45 (93)	6/22 (27)	**3,42 (1,72; 6,80)**
	Q8W	19/23 (83)		**3,03 (1,49; 6,15)**
Redukcja wskaźnika napadów ≥70% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	37/45 (82)	4/22 (18)	**4,52 (1,84; 11,09)**
	Q8W	15/23 (65)		**3,59 (1,41; 9,14)**
Redukcja wskaźnika napadów ≥90% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	28/45 (62)	2/22 (9)	**6,84 (1,79; 26,16)**
	Q8W	11/23 (48)		**5,26 (1,31; 21,09)**

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)[1]
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	24/45 (53)	2/22 (9)	**5,87 (1,52; 22,62)**
	Q8W	8/23 (35)		3,83 (0,91; 16,07)

[1]Obliczenia własne wnioskodawcy.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.2.

Kontrola choroby

Stopień kontroli choroby oceniano za pomocą testu AECT – zwalidowanego narzędzia oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome,* PRO), przeznaczonego do oceny kontroli choroby u chorych z nawrotowym obrzękiem naczynioruchowym. Całkowity wynik testu mieści się w zakresie od 0 do 16 punktów. Wynik <10 punktów wskazuje na niewystarczającą kontrolę choroby, natomiast wynik 10–16 punktów świadczy o dobrej kontroli choroby. Za próg klinicznie istotnej poprawy (ang. *minimum clinically important difference*, MCID) przyjęto wzrost wyniku o co najmniej 3 punkty.

Wykazano istotną statystycznie przewagę schematu DON Q4W nad placebo w zakresie uzyskania dobrej kontroli choroby, klinicznie istotnej poprawy kontroli choroby oraz całkowitej kontroli choroby. W przypadku schematu DON Q8W wykazano istotną statystycznie przewagę nad placebo jedynie w odniesieniu do uzyskania dobrej kontroli choroby, natomiast dla pozostałych analizowanych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 10. Kontrola choroby dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (badanie OASIS-HAE)

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)[1]
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów do 25 tyg.[2]	**Q4W**	41/45 (91)	9/22 (41)	**2,23 (1,34; 3,71)**
	Q8W	17/23 (74)		**1,81 (1,03; 3,16)**
Istotna klinicznie poprawa kontroli choroby (MCID), zmiana wyniku AECT ≥3 punktów w 24 tyg.	**Q4W**	37/41 (90)	8/20 (40)	**2,26 (1,31; 3,90)**
	Q8W	15/22 (68)		1,70 (0,93; 3,13)
Całkowita kontrola choroby, uzyskanie wyniku AECT = 16 punktów w 24 tyg.	**Q4W**	23/45 (51)	4/22 (18)	**2,81 (1,11; 7,13)**
	Q8W	11/23 (48)		2,63 (0,98; 7,04)[2]

AECT – test kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test*); MCID – minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimum clinically important difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)

[1]Obliczenia własne wnioskodawcy.

[2]W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR (95%CI)=4,1 (1,1; 16,0), wartość p=0,041.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.3.

Jakość życia pacjentów

AE-QoL

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą zwalidowanego kwestionariusza AE-QoL, przeznaczonego do oceny wpływu nawrotowego obrzęku naczynioruchowego na jakość życia związaną ze zdrowiem. Narzędzie obejmuje 17 pytań z 4 domen: funkcjonowanie, zmęczenie/nastrój, lęki/wstyd oraz jedzenie. Łączna liczba punktów mieści się w przedziale od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na pogorszenie. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (ang. *baseline*) oznacza poprawę. Obniżenie wartości o 6 punktów uznaje się za klinicznie znaczącą poprawę.

Leczenie z wykorzystaniem DON Q4W wiązało się z istotną statystycznie oraz klinicznie poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z PLC. W grupie przyjmującej DON Q8W również odnotowano poprawę jakości życia, jednak formalna ocena istotności statystycznej nie była raportowana z uwagi na przyjętą strategię hierarchicznego testowania.

Analiza poszczególnych domen wykazała statystycznie istotną poprawę względem grupy kontrolnej, w obu grupach otrzymujących DON (Q4W i Q8W), w zakresie domen dotyczących funkcjonowania (p<0,001; p=0,022), lęku/wstydu (p<0,001; p=0,004) oraz odżywiania (p=0,001; p=0,046).

Tabela 11. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) – zmiana względem wartości wyjściowej łącznego wyniku do 25 tyg. (badanie OASIS-HAE)

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC
		N	LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	różnica (95% CI), wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej łącznego wyniku AE-QoL do 25 tyg.	**Q4W**	45	-24,8 (bd)	22	-6,2 (bd)	**18,6 (9,5; 27,7), <0,001**
	Q8W	23	-19,9 (bd)			13,7 (3,3; 24,0), NR

AE-QoL – Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*); NR – nie raportowano (ze względu na przyjętą strategię hierarchicznego testowania statystycznego)

bd – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.4.1.

PGI-C

Subiektywną ocenę zmiany stanu zdrowia pacjentów oceniano za pomocą skali PGI-C (ang. *Patient Global Impression of Change*). Chorzy odpowiadali na pojedyncze pytanie w 5-punktowej skali Likerta. W analizie wnioskodawcy odpowiedzi pacjentów podzielono na dwie główne kategorie: „poprawa" oraz „brak zmiany lub pogorszenie".

Analiza wykazała, że w 25. tygodniu leczenia stosowanie DON, zarówno w schemacie Q4W, jak i Q8W, wiązało się z większym odsetkiem pacjentów zgłaszających poprawę stanu zdrowia (odpowiednio 95% i 91% vs 56% dla PLC) oraz znaczną poprawę stanu zdrowia (odpowiednio 83% i 77% vs 28% dla PLC). Dla wszystkich analizowanych porównań wykazano istotne statystycznie korzyści na korzyść DON.

PGIS

Subiektywną ocenę ciężkości choroby badano wśród chorych za pomocą skali PGIS (ang. *Patient Global Impression of Severity*). Nasilenie choroby określano w 5-punktowej skali od „brak" do „bardzo ciężkie".

Wykazano istotną statystycznie przewagę DON Q4W nad placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia choroby w 24. tygodniu względem wartości początkowej, ocenianego za pomocą skali PGIS (82% vs 44%; RR=1,87 [95%CI:1,09; 3,19]). W przypadku schematu Q8W odsetek pacjentów z poprawą również był wyższy niż w grupie placebo (55% vs 44%), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

WPAI+CIQ

Wpływ terapii DON na funkcjonowanie pacjentów w życiu zawodowym, edukacyjnym i codziennym oceniano za pomocą 10-pytaniowego kwestionariusza WPAI+CIQ (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions*), który służy do oceny wpływu choroby na absencję, wydajność pracy lub nauki, codzienną aktywność oraz funkcjonowanie w środowisku szkolnym.

Wyniki kwestionariusza WPAI+CIQ wskazują, że stosowanie DON w schemacie Q4W wiązało się z istotną statystycznie poprawą produktywności podczas pracy lub nauki (prezenteizmu), zmniejszeniem ogólnego ograniczenia aktywności zawodowej/szkolnej oraz ograniczenia codziennej aktywności w porównaniu z placebo. Nie wykazano natomiast istotnych różnic między grupami w zakresie absencji. W grupie DON Q8W obserwowano korzystne zmiany we wszystkich ocenianych domenach, jednak nie osiągnęły one istotności statystycznej względem placebo.

Badanie jednoramienne OLE – OASIS Plus Switch

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych z jednoramiennego badania OASIS Plus Switch, będącego długookresowym przedłużeniem badania OASIS-HAE (52 tygodnie leczenia). Autorzy badania przedstawili wyniki wyłącznie w formie opisowej, bez formalnego testowania istotności statystycznej.

Kohorta OASIS Plus OLE

Do kohorty OASIS Plus OLE włączano pacjentów, którzy zakończyli udział w głównym badaniu OASIS-HAE.

Występowanie napadów HAE

Po 52 tygodniach leczenia z wykorzystaniem DON pacjenci z kohorty OASIS Plus OLE wykazywali utrzymujące się zmniejszenie częstości występowania ataków HAE średnio o 94% w porównaniu z wartością wyjściową (z badania OASIS-HAE).

Tabela 12. Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE (badanie OASIS Plus Switch; kohorta OASIS Plus OLE)

Punkt końcowy	DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
	N	średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)
Analiza po 52 tygodniach*						
Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE	69	-94% (bd)	14	-95% (bd)	83	-94% (bd)
Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim**	69	-94% (bd)	14	-91% (bd)	83	-94% (bd)
Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego**	69	-93% (bd)	14	-97% (bd)	83	-94% (bd)

*redukcję wskaźnika napadów HAE względem wartości wyjściowej obserwowano niezależnie od leczenia stosowanego w badaniu OASIS-HAE (DON Q4W – 90%; DON Q8W – 96%; PLC – 99%).

**w tygodniach 4.–52.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.1.

Odpowiedź kliniczna

Po 52 tyg. leczenia DON odnotowano utrzymującą się wysoką odpowiedź kliniczną w obu schematach dawkowania. Całkowitą eliminację napadów raportowano u ok. połowy pacjentów z grupy stosujących DON co 4 tyg. oraz u ok. jednej trzeciej pacjentów z grupy otrzymujących DON co 8 tyg.

Mediana najdłuższego okresu bez napadów HAE wyniosła u wszystkich pacjentów ogółem ok. 282 dni (zakres: 28–379).

Tabela 13. Odpowiedź kliniczna – analiza po 52 tygodniach (badanie OASIS Plus Switch; kohorta OASIS Plus OLE)

Punkt końcowy	DON	
	Q4W (N=69)	Q8W (N=14)
	n (%)	
Redukcja wskaźnika napadów ≥50%	68 (99)	14 (100)
Redukcja wskaźnika napadów ≥70%	67 (97)	14 (100)
Redukcja wskaźnika napadów ≥90%	54 (78)	11 (79)
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów	33 (48)	4 (29)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.2.

Kontrola choroby

Po 52 tyg. obserwacji u większości pacjentów otrzymujących DON w obu schematach leczenia, tj. Q4W i Q8W, odnotowano dobrą kontrolę choroby, definiowaną jako wynik ≥10 pkt w kwestionariuszu AECT.

Tabela 14. Kontrola choroby (badanie OASIS Plus Switch, kohorta OASIS Plus OLE)

Punkt końcowy	DON Q4W	DON Q8W
	n/N (%)	
Analiza po 52 tygodniach		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	55/57 (96)	13/13 (100)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.3.

Jakość życia pacjentów

AE-QoL

Leczenie DON wiązało się z utrzymującą w 52. tygodniu badania poprawą jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza AE-QoL. Obserwowana poprawa przekraczała wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy wynoszącej 6 pkt, a jej wielkość była zbliżona niezależnie od stosowanego schematu dawkowania (Q4W lub Q8W).

Tabela 15. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (badanie OASIS Plus Switch, kohorta OASIS Plus OLE)

Punkt końcowy	DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
	N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
AE-QoL, zmiana względem wartości wyjściowej	Analiza po 52 tygodniach					
	58	–28,1 (2,1)	14	–26,7 (4,9)	bd	–27,8 (bd)

SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*); bd – brak danych
Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.4.

TSQM-II

Ocena przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II (Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Farmakologicznego – wersja II; ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*) wykazała wysoki poziom ogólnego zadowolenia z leczenia z wykorzystaniem DON po 52 tygodniach terapii (91 punktów), niezależnie od stosowanego schematu dawkowania (Q4W lub Q8W).

Kohorta Switch

Występowanie napadów HAE

U pacjentów z kohorty Switch zastosowanie DON w schemacie Q4W wiązało się zmniejszeniem wskaźnika napadów HAE względem wartości wyjściowych zarówno u pacjentów uprzednio leczonych LAN jak i BER. Redukcja wskaźnika napadów była widoczna zarówno po 16, jak i po 52 tyg. leczenia, przy czym większą skalę poprawy obserwowano u pacjentów uprzednio otrzymujących BER.

Tabela 16. Wskaźnik napadów HAE (badanie OASIS Plus Switch; kohorta Switch)

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W				
Wskaźnik napadów HAE	31	bd	11	bd
Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE	31	-64%	11	-83%
Analiza po 16 tygodniach leczenia DON Q4W				
Wskaźnik napadów HAE	31	0,24 (0,33)	11	0,48 (0,53)
Redukcja względem wartości wyjściowej wskaźnika napadów HAE	31	-65%	11	-73%

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.1.

Kontrola choroby

Zmiana leczenia na DON wiązała się z poprawą kontroli choroby ocenianej za pomocą kwestionariusza AECT u pacjentów wcześniej stosujących LAN lub BER, przy czym większą poprawę odnotowano u chorych leczonych wcześniej BER.

Tabela 17. Kontrola choroby (badanie OASIS Plus Switch, kohorta Switch)

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach leczenia		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	18/22 (82)	10/10 (100)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.2.

Jakość życia pacjentów

AE-QoL

Odnotowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza AE-QoL po zmianie leczenia na DON

Q4W, zarówno w grupie pacjentów uprzednio leczonych LAN jak i BER. Większą poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano w grupie pacjentów przechodzących z BER na DON.

Tabela 18. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (badanie OASIS Plus Switch; kohorta Switch)

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	średnia	średnia
Analiza po 52 tygodniach		
AE-QoL, zmiana względem wartości wyjściowej	-11,0	-19,1

Liczba pacjentów z kohorty Switch LAN, dla których dostępne były dane w momencie *baseline* wyniosła 30, po 52 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 21.

Liczba pacjentów z kohorty Switch BER, dla których dostępne były dane w momencie *baseline* wyniosła 11, po 52 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 10.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.3.

TSQM-II

Po 52 tygodniach leczenia DON odnotowano poprawę satysfakcji z terapii we wszystkich domenach kwestionariusza TSQM-II względem wartości wyjściowych. Większe korzyści obserwowano u pacjentów przechodzących z BER niż z LAN (średnio: 36,5 pkt. vs 4,2 pkt.), przy czym w grupie wcześniej leczonej LAN największą poprawę odnotowano w domenie wygody stosowania (16 pkt), a w grupie uprzednio otrzymującej BER w domenie skuteczności leczenia (40 pkt).

Preferencje pacjentów w zakresie długoterminowej profilaktyki HAE

W 16. tygodniu badania OASIS Plus Switch pacjenci z kohorty Switch wypełnili kwestionariusz oceny preferencji leczenia, obejmujący pojedyncze pytanie oceniane w 5-punktowej skali Likerta. Kwestionariusz pozwalał na ocenę preferencji pomiędzy wcześniej stosowaną profilaktyką długoterminową, a DON. Pacjenci mogli wskazać więcej niż jeden powód swojego wyboru oraz podać inne przyczyny w odpowiedzi otwartej.

Większość pacjentów preferowała terapię DON względem wcześniej stosowanej profilaktyki długoterminowej. W grupie przechodzącej z LAN na DON najczęściej wskazywanym powodem był mniejszy dyskomfort związany z iniekcją, natomiast wśród pacjentów zmieniających leczenie z BER na DON decydującym czynnikiem była lepsza kontrola choroby.

Tabela 19. Preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (badanie OASIS Plus Switch, kohorta Switch)

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
		n/N (%)	n/N (%)
Preferencje pacjentów w zakresie leczenia w 16 tyg.	preferowany DON	18/25 (72)	9/10 (90)
	brak preferencji	5/25 (20)	1/10 (10)
	preferowana uprzednio stosowana LTP	2/25 (8)	0
Przyczyny mające wpływ na preferencje pacjentów w zakresie leczenia	lepsza kontrola choroby	10/25 (40)	8/10 (80)
	krótszy czas podania	10/25 (40)	3/10 (30)
	mniejszy ból lub rzadsze reakcje w miejscu podania	13/25 (52)	1/10 (10)

Źródło: publikacja *Riedl 2025b*.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie kliniczne z randomizacją – OASIS-HAE

Bezpieczeństwo stosowania leku Dawnzera przeprowadzono w populacji *Safety Set*, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę DON lub PLC.

Profil bezpieczeństwa DON był zbliżony w grupach otrzymujących leczenie co 4 tygodnie i co 8 tygodni, a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) miała charakter łagodny lub umiarkowany.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DON a PLC w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

W porównaniu z PLC, stosowanie DON wiązało się z częstszym występowaniem rumienia w miejscu wstrzyknięcia zarówno w schemacie Q4W, jak i Q8W oraz grypy w schemacie Q8W.

W grupie DON częściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które obejmowały przede wszystkim reakcje w miejscu podania (4–20% vs 0%), natomiast w grupie PLC częściej raportowano łagodne TRAE, głównie w postaci bólu głowy (14% vs 7%).

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa. Szczegóły dotyczące zaraportowanych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (badanie OASIS-HAE)

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AE ogółem	Q4W	33/45 (73)	18/22 (82%)	0,90 (0,69; 1,17)	-0,08 (-0,29; 0,12)
	Q8W	14/23 (61)		0,74 (0,51; 1,09)	-0,21 (-0,47; 0,05)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	Q4W	0/45 (0)	0/22 (0)	nd	nd
	Q8W	1/23 (4)		2,88 (0,12; 67,03)	0,04 (-0,08; 0,16)
TRAE	Q4W	19/45 (42)	6/22 (27)	1,55 (0,72; 3,32)	0,15 (-0,09; 0,38)
	Q8W	4/23 (17)		0,64 (0,21; 1,96)	-0,10 (-0,34; 0,14)
SAE ogółem	Q4W	0/45 (0)	1/22 (5)	0,17 (0,01; 3,93)	-0,05 (-0,15; 0,06)
	Q8W	0/23 (0)		0,32 (0,01; 7,45)	-0,05 (-0,17; 0,08)
Zgony	Q4W	0	0	nd	nd
	Q8W				

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); nd – nie dotyczy; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*)

*Obliczenia własne wnioskodawcy.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.6. oraz EPAR Dawnzera.

Tabela 24. Najczęstsze TEAE w badaniu OASIS-HAE (≥ 10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu)

Podanie	DON	PLC	DON vs PLC
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
Ból głowy			
Q4W	6/45 (13)	4/22 (18)	0,73 (0,23; 2,33)
Q8W	2/23 (9)		0,48 (0,10; 2,35)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia			
Q4W	6/45 (13)	0/22 (0)	6,50 (0,38; 110,43)
Q8W	1/23 (4)		2,88 (0,12; 67,03)
Zapalenie części nosowej gardła			
Q4W	5/45 (11)	4/22 (18)	0,61 (0,18; 2,05)
Q8W	3/23 (13)		0,72 (0,18; 2,85)
Grypa			
Q4W	2/45 (4)	2/22 (9)	0,49 (0,07; 3,24)
Q8W	4/23 (17)		1,91 (0,39; 9,41)

Podanie	DON	PLC	DON vs PLC
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
Uraz kończyny			
Q4W	0/45 (0)	4/22 (18)	**0,06 (0,003; 0,99)**
Q8W	1/23 (4)		**0,24 (0,03; 1,98)**

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.6.

Badanie jednoramienne OLE – OASIS Plus Switch

Kohorta OASIS Plus OLE

Na podstawie analizy wyników otrzymanych w kohorcie OASIS Plus OLE stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE, TRAE i SAE) była nieco wyższa w grupie chorych przyjmujących DON co 4 tyg. w porównaniu do pacjentów leczonych DON co 8 tyg. Większość raportowanych TEAE miała charakter od łagodnego do umiarkowanego w obu grupach.

Tabela 25. Wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu OASIS Plus Switch (kohorta OASIS Plus OLE)

Punkt końcowy	DON Q4W (N=69)	DON Q8W (N=14)	Ogółem (N=83)
	n (%)	n (%)	n (%)
Analiza po 52 tygodniach			
TEAE	64 (93)	11 (79)	75 (90)
TRAE	19 (28)	3 (21)	22 (27)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	3 (4)	0	3 (4)
SAE ogółem	7 (10)	0	7 (8)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.6.

Tabela 26. Najczęstsze TEAE w badaniu OASIS Plus Switch (kohorta OASIS Plus OLE; >10% pacjentów)

Punkt końcowy	DON Q4W (N=69)	DON Q8W (N=14)	Ogółem (N=83)
	n (%)	n (%)	n (%)
Analiza po 52 tygodniach			
Grypa	13 (19)	2 (14)	15 (18)
Zapalenie części nosowej gardła	11 (16)	4 (29)	15 (18)
Ból pleców	9 (13)	3 (21)	12 (14)
Ból głowy	10 (14)	1 (7)	11 (13)
Infekcja górnych dróg oddechowych	10 (14)	0	10 (12)
COVID-19	9 (13)	1 (7)	10 (12)
Podwyższone ALT	5 (7)	2 (14)	7 (8)
Nudności	4 (6)	2 (14)	6 (7)

ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*).
Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.1.6.

Kohorta Switch

Analiza wyników bezpieczeństwa po 52 tygodniach obserwacji wykazała, że DON był dobrze tolerowany przez pacjentów po zmianie dotychczasowej profilaktyki długoterminowej – nie zaraportowano ciężkich TRAE ani przypadków zgonów, a większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Zarówno po 16, jak i po 52 tygodniach leczenia częstość raportowanych TEAE i TRAE była wyższa w grupie BER → DON Q4W, niż w grupie LAN → DON Q4W. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych, EKG ani wyników badań laboratoryjnych podczas leczenia DON.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej oraz w rozdziale 5.2.4. AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu OASIS Plus Switch (kohorta Switch)

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W (N=31)	BER → DON Q4W (N=11)
	n (%)	n (%)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W		
TEAE	26 (84)	11 (100)
TRAE	12 (39)	6 (55)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	1 (3)	0
SAE ogółem	1 (3)	0

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.4.

Tabela 28. Najczęstsze TEAE w badaniu OASIS Plus Switch (kohorta Switch; >15% pacjentów)

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W (N=31)	BER → DON Q4W (N=11)
	n (%)	n (%)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W		
Infekcja górnych dróg oddechowych	8 (26)	2 (18)
Zapalenie części nosowej gardła	6 (19)	3 (27)
Ból głowy	4 (13)	3 (27)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	4 (13)	2 (18)
Zmęczenie	3 (10)	2 (18)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	3 (10)	2 (18)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.4.



5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji (DON) są:

- lanadelumab (LAN);
- berotralstat (BER).

Populacja docelowa

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

Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym

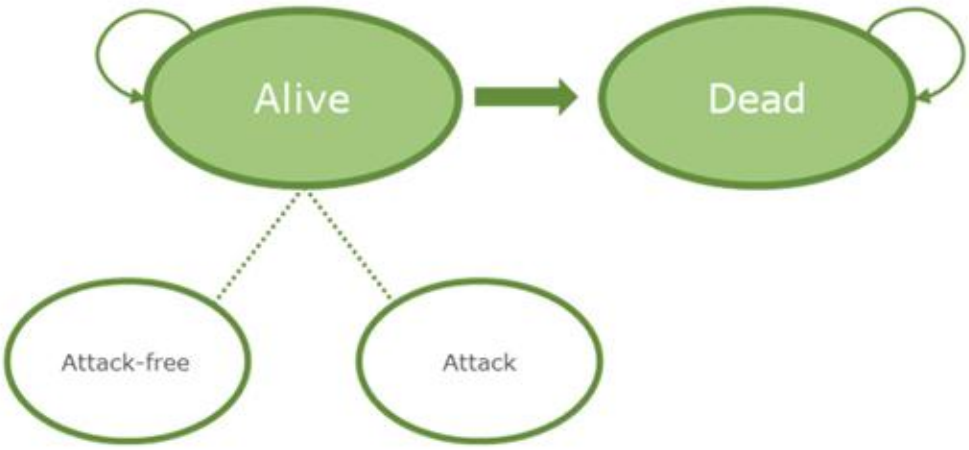
Model

W analizie wykorzystano model Markowa wykonany w arkuszu Microsoft Excel, który został dostosowany do warunków polskich.

Model uwzględnia dwa stany zdrowia: żyjący („*alive*”) oraz zgon („*dead*”). W ramach stanu zdrowia *alive* uwzględniono pacjentów, u których występują napady HAE oraz pacjentów, u których ataki te nie występują.

W chwili rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie *alive* i rozpoczynają leczenie z zastosowaniem DON lub komparatora (BER lub LAN). W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu *dead*. Stan *dead* jest stanem pochłaniającym. Zmiany pomiędzy stanami mogły zachodzić w 28-dniowych cyklach. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Czas trwania leczenia wyznaczono w oparciu o dane dla czasu przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation,* TTD) z badania klinicznego dla DON. Po przerwaniu leczenia pacjenci przechodzą na leczenie kolejnej linii (upraszczająco założono brak przerywania terapii kolejnej linii).



Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy
Źródło: AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Efekty zdrowotne uwzględnione w analizie modelowano w oparciu o wyniki badania OASIS-HAE oraz na podstawie uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, a także analizy NICE TA606 dla LAN Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej DON oraz LAN i BER w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 4 niniejszej AWA.

W modelowaniu uwzględniono następujące zdarzenia związane z efektami zdrowotnymi:

- redukcja liczby ataków choroby względem wartości wyjściowej;
- częstość występowania ataków przed rozpoczęciem leczenia;
- długość trwania ataków;
- ciężkość ataków.

Badanie OASIS-HAE trwało 25 tygodni. Do modelowania po 6. miesiącu ekstrapolowano dane z badania OASIS-HAE zakładając, że pacjenci od początku leczenia osiągają pełny efekt terapii, a po 25 tygodniu leczenia jego skuteczność pozostaje na stałym poziomie. Założenie to zastosowano zarówno dla interwencji jak i komparatorów.

W analizie udział napadów łagodnych, umiarkowanych i ciężkich określono na podstawie danych z badania OASIS-HAE. Przyjęto, że napady niezakwalifikowane jako umiarkowane lub ciężkie są napadami łagodnymi. Założono również, że stosowana profilaktyka (DON, LAN lub BER) nie wpływa na nasilenie napadów, dlatego dla wszystkich terapii przyjęto taki sam rozkład ciężkości napadów.

W analizie założono, że pacjenci stosują DON, LAN i BER przez taki sam czas. Czas do przerwania leczenia oszacowano na podstawie danych z badania OASIS-HAE dla DON, w którym odsetek przerwanych terapii był bardzo niski. Założono także, że moment przerwania leczenia jest taki sam niezależnie od schematu dawkowania DON i LAN. Dodatkowo uwzględniono zasady wyłączenia z programu lekowego, zgodnie z którymi pacjent kończy terapię m.in. wtedy, gdy po 6 miesiącach leczenia liczba zagrażających życiu ataków nie zmniejszy się o co najmniej 50%. Ponieważ takie kryterium wykluczenia nie było stosowane w badaniu OASIS-HAE, model skorygowano o dodatkowy odsetek pacjentów przerywających leczenie po 6 miesiącach z powodu niewystarczającej skuteczności. Odsetek ten oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących odpowiedzi na leczenie (redukcja liczby ataków ≥50%).

W modelu założono, że część pacjentów może przyjmować DON i LAN w tej samej dawce, ale rzadziej. Analiza dostępnych danych pozwalająca oszacować skuteczność każdego ze schematów nie wykazała istotnych

statystycznie różnic w skuteczności między częstszym i rzadszym podawaniem leku w zakresie redukcji liczby napadów HAE. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto uproszczone założenie:

- DON podawany co 8 tygodni działa tak samo skutecznie jak DON podawany co 4 tygodnie;
- LAN podawany co 4 tygodnie działa tak samo skutecznie jak LAN podawany co 2 tygodnie.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne z następujących kategorii:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt przepisania leków,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia ataków HAE.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.8. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z publikacji Nordenfelt 2014, w której oceniano obciążenie chorobą wśród pacjentów z HAE w Szwecji. Dane dla jakości życia zbierano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L.

W modelu uwzględniono wartości użyteczności dla okresu bez napadu choroby oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE. Dodatkowo w modelu istnieje możliwość uwzględnienia dodatkowego spadku użyteczności związanego z formą podania leku. Spadek jakości życia w związku z podskórną formą podania leku przyjęto na podstawie danych z publikacji Johnston 2021, dotyczącej jakości życia u pacjentów z hemofilią A.

Tabelaryczne podsumowanie przyjętych parametrów użyteczności znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 3.6.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DON	LAN	BER
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]		14 066 270	1 088 376
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DON wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych niż stosowanie LAN lub BER. Jednocześnie koszty terapii DON są wyższe od kosztów komparatorów, z wyjątkiem porównania z BER w wariancie uwzględniającym RSS, w którym oceniana interwencja jest tańsza. Oszacowany ICUR dla porównania DON vs. LAN wyniósł ok. 14,07 mln zł/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego RSS i ok. zł/QALY z RSS. ICUR oszacowany dla porównania DON vs. BER wyniósł 1,08 mln zł/QALY bez RSS. W wariancie z RSS

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z AE wnioskodawcy, refundowanymi komparatorami dla wnioskowanej technologii są LAN i BER. W związku z brakiem badań randomizowanych wykazujących istotne statystycznie różnice dla porównania DON względem komparatorów, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Porównanie DON vs LAN

Progowa cena zbytu netto (CZN) leku Dawnzera, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi zł bez uwzględnienia RSS. Analitycy przeprowadzili własne kalkulacje w modelu wnioskodawcy

Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Porównanie DON vs BER

Progowa cena zbytu netto (CZN) leku Dawnzera, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi zł bez uwzględnienia RSS i jest od wnioskowanej ceny zbytu netto. Analitycy przeprowadzili własne kalkulacje w modelu wnioskodawcy

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (największy wpływ na koszty inkrementalne). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano wpływ alternatywnych założeń dotyczących:

Porównanie DON vs LAN

Porównanie DON vs BER

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2 oraz aneksie A.1.3. w AE wnioskodawcy.

Analiza probabilistyczna

Porównanie DON vs LAN

Porównanie DON vs BER

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Metodologia wyszukiwania jest prawidłowa ale przegląd przeprowadzony we wrześniu 2025 r. nie wskazał publikacji O'Connor 2025, opublikowanej w sierpniu 2025 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące ograniczenia (rozdz. 9. AE wnioskodawcy):

- *„Ograniczenia oryginalnego modelu […] stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Koszty komparatorów przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz odnalezionych przetargów na zakup leków. […] W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka, mogą być inne.*
- *Udziały schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia po przerwaniu terapii DON zostały określone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego.*
-
- *Modelowanie czasu stosowania profilaktyki długoterminowej przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania OASIS HAE dla DON. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przetestowano funkcje parametryczne, dla których uzyskano ekstrapolacje skrajne.*
- *Parametry dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do rzadszego dawkowania DON oraz przewidywanego czasu do modyfikacji schematu leczenia wyznaczono na podstawie opinii ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu HAE.*
- *Założenia dotyczące redukcji częstości podań produktu LAN oraz czasu do wdrożenia tej modyfikacji opracowano w oparciu o analizę NICE TA606. Dodatkowo, w celu przetestowania stabilności wyników w ramach analizy wrażliwości, posłużono się opiniami zebranymi w ankietach.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

-
- Proponowany instrument dzielenia ryzyka
- W analizie podstawowej nie dostosowano założeń dotyczących momentu redukcji częstości dawkowania DON do warunków określonych w programie lekowym (najwcześniej po 6 miesiącach). Scenariusz możliwy do zastosowania w warunkach programu przedstawiono jedynie w analizie wrażliwości, co ogranicza wiarygodność wyników analizy podstawowej.
- Brak możliwości weryfikacji wyników walidacji wewnętrznej modelu w związku z brakiem przedstawienia raportu z tego procesu.
- Przegląd użyteczności stanów zdrowia nie wskazał publikacji *O'Connor 2025*, opublikowanej przed datą wykonania przeglądu. Publikacja *O'Connor 2025* dostarcza wartości użyteczności EQ-5D-5L dla pacjentów z HAE w okresie napadu oraz poza napadem, w tym wartości zróżnicowanych według nasilenia napadu.
- W modelu przyjęto identyczny rozkład ciężkości napadów HAE dla DON, LAN i BER, zakładając, że stosowana profilaktyka nie wpływa na nasilenie napadów. Założenie to nie zostało poparte bezpośrednimi danymi klinicznymi porównującymi wpływ ocenianych terapii na ciężkość napadów, przez co stanowi źródło dodatkowej niepewności modelu. Należy jednak zauważyć, że parametr ten nie wpływa znacząco na wynik analizy.
-

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy występuje niespójność w założeniach scenariusza [redacted]. Odsetek pacjentów stosujących DON [redacted] według opisu na str. 35 AE oraz [redacted] według opisu na str. 57 AE.
- Niespójność punktów czasowych scenariusza [redacted] w tabelach na str. 35 i 57 [redacted]

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na systematycznym testowaniu modelu, analizie wyników przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzeniu kodu źródłowego oraz powtarzalności wyników. Wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji wewnętrznej;
- walidację zewnętrzną, porównującą założenia modelu z danymi z publikacji *Różyk 2026*. Dane z badania *Różyk 2026* stanowią częściowe potwierdzenie trafności zewnętrznej modelu, ponieważ populacja pacjentów oraz obserwowana w polskiej praktyce klinicznej skuteczność LAN są zgodne z założeniami modelu. Ze względu na odmienne miary skuteczności raportowane w badaniu i wykorzystywane w modelu nie było jednak możliwe przeprowadzenie bezpośredniej ilościowej walidacji wyników modelu;
- systematyczne przeszukiwanie baz danych, w ramach którego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, co uniemożliwiło przeprowadzenie walidacji konwergencji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżności między rzeczywistym mechanizmem RSS a sposobem zaimplementowania go w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Tabela 32. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Parametr	DON	LAN	BER
Bez RSS			
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]		[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]		[redacted]	[redacted]
Z RSS			
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]		[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]		[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu AE wnioskodawcy.

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji stosowanie DON w porównaniu z LAN lub BER [redacted]. Oszacowany ICUR względem LAN wyniósł [redacted]

[redacted] Z kolei ICUR oszacowany dla porównania z BER wyniósł [redacted]

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

- [redacted]
- [redacted].

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono również perspektywę wspólną (tj. płatnika publicznego i pacjenta). Ze względu na marginalny udział kosztów ponoszonych przez pacjentów, wyniki uzyskane z perspektywy wspólnej były zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2027 do końca 2028 roku.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office 365. W modelu rozpatrywane są dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność wybranych parametrów (m.in. populacyjnych oraz dotyczących udziałów leków).

W ramach aktualnego PL B.122. istnieje możliwość zmiany leku na inny spośród dostępnych w tym programie (z LAN na BER lub z BER na LAN) z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji, o ile spełnienie kryteriów zostało uprzednio potwierdzone. W proponowanym programie lekowym B.122. dla ocenianej interwencji zastosowano analogiczny zapis, zgodnie z którym pacjenci będą mieli możliwość zmiany terapii między wszystkimi dostępnymi opcjami leczenia (DON/LAN/BER) z zachowaniem ciągłości leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca przeprowadził obliczenia analizy wpływu na budżet w oparciu o uproszczony schemat modelowania, oparty na założeniu kontynuacji leczenia danym schematem w całym horyzoncie analizy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.9. BIA wnioskodawcy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci w wieku 12 lat i więcej poddawani rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Podczas określania liczebności populacji docelowej uwzględniono:

- liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 ≥ 12 r.ż.;
- odsetek pacjentów z typem I lub II HAE;
- odsetek pacjentów z minimum 6 atakami w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- odsetek pacjentów z ciężkimi atakami obrzęku naczynioruchowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na kompilacji danych z opracowania AOTMiT (*AWA Orladeyo 2025*), danych literaturowych oraz na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia HAE.

Wnioskodawca nie wykorzystał danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.122, argumentując to ograniczoną dostępnością danych NFZ (obejmujących jedynie I połowę 2025 r.), zmianą kryteriów kwalifikacji do programu w 2025 r. oraz rozszerzeniem od stycznia 2026 r. dostępnych opcji terapeutycznych o BER.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5. BIA wnioskodawcy.

Udział leku w populacji docelowej

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

Podsumowanie założeń wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33. Udziały leków uwzględnione w analizie podstawowej

Źródło: rozdz.2.6. BIA wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków (DON, LAN, BER);
- koszty podania leków;
- koszt przepisania leków podawanych podskórnie;
- koszty leczenia ataków HAE.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 3.8. AE oraz rozdz. 2.7. BIA wnioskodawcy.

Tabela 34. Ceny leków w obowiązującym programie lekowym B.122 na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 października 2026 r. [zł]

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

*Wnioskodawca oszacował w modelu rzeczywistą cenę produktu leczniczego Takhzyro na 27 078,81 zł.

**Wnioskodawca oszacował w modelu koszt produktu leczniczego Orladeyo na 55 684,99 zł.

Tabela 35. Podsumowanie rocznych kosztów na 1 pacjenta, perspektywa NFZ [zł]

Kategoria kosztowa	DON		LAN		BER	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Leki			[1]	[1]	[2]	
Podanie i przepisanie leków						

Kategoria kosztowa	DON		LAN		BER	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Leki stosowane w ramach terapii ataków HAE[5]						
Zasoby medyczne w terapii ataków HAE[6]						

[1]Podana średnia ważona kwota na 1 pacjenta, zgodna ze schematem leczenia:

- DON – dawka początkowa donidalorsenu to 80 mg podawane raz w miesiącu. U pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak napadów HAE przez co najmniej 3 miesiące), można rozważyć redukcję częstotliwości dawkowania do 80 mg raz na 2 miesiące, jednak nie wcześniej niż po 6 miesiącach terapii;
- LAN – 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.

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: rozdz. 2.5., 3.1. oraz aneks A.2. BIA wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy BIA w wariancie podstawowym.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	**10,38**	**18,56**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie podstawowym z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania Dawnzera we wnioskowanym wskazaniu, Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wprowadzenie nowego leku spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 10,38 mln zł w I roku i ok. 18,56 mln zł. w II roku.

Komentarz analityków Agencji

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki analizy BIA dla scenariusza zakładającego całkowite zastępowanie BER przez DON. Nie przedstawiono jednak szczegółowych założeń dotyczących udziałów DON, LAN i BER w analizowanym wariancie, co ogranicza możliwość pełnej interpretacji uzyskanych wyników. Należy jednocześnie zauważyć, że w analizie podstawowej wnioskodawca przyjął założenie, zgodnie z którym DON będzie zastępował wyłącznie LAN, przy niezmienionym udziale BER. W opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję udział BER po objęciu DON refundacją nie zmieni się, a dostępne dane NFZ nie wskazują na aktualne stosowanie BER w programie lekowym B.122. Biorąc pod uwagę powyższe, założenie całkowitego zastępowania BER przez DON nie wydaje się prawdopodobne. Wnioskodawca podkreśla, że przyjęcie tego scenariusza nie wpływa na wnioskowanie analizy. Szczegóły przedstawiono poniżej (Tabela 38, Tabela 39).

Kategoria kosztów		
Koszty sumaryczne		

Źródło: Odpowiedź na pismo nr OTLI.4131.4.2026 dotyczące minimalnych wymagań.

Kategoria kosztów		
Koszty sumaryczne		

Źródło: Odpowiedź na pismo nr OTLI.4131.4.2026 dotyczące minimalnych wymagań.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, która została przeprowadzona dla wybranych parametrów o potencjalnie największym wpływie na wyniki analizy. Analiza obejmowała poszczególne scenariusze (warianty). Dla części parametrów wyodrębniono dwa skrajne scenariusze (min/max). W analizie wrażliwości uwzględniono zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 ≥ 12 r.ż.;
  - wariant B: odsetek pacjentów z typem I lub II HAE;
  - wariant C: odsetek pacjentów z minimum 6 atakami w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
  - wariant D: odsetek pacjentów z ciężkimi atakami;
- parametry dotyczące udziałów leków:
  - wariant E: udziały docelowe DON;
- pozostałe parametry:
  - wariant F: redukcja dawki DON;
  - wariant G: redukcja dawki LAN;
  - wariant H: udziały zasobów medycznych wykorzystywanych w terapii ataków HAE;
  - wariant I: ciężkość napadów HAE;
  - wariant J: odsetek pacjentów podających sobie lek samodzielnie;
  - wariant K: rozkład pacjentów nowych pomiędzy LAN i BER;
  - wariant L: perspektywa analizy.

Poniżej (Tabela 40) przedstawiono parametry o najwyższym oraz o najniższym wpływie (≥10%) na zmianę całkowitych wydatków inkrementalnych zarówno z uwzględnieniem RSS, jak i bez RSS w perspektywie NFZ.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla wybranych parametrów (perspektywa NFZ)

Parametr	Wariant/wartość podstawowa	Wariant/nowa wartość	Wydatki inkrementalne [mln zł]			
			Rok I		Rok II	
Analiza podstawowa			**10,38**		**18,56**	
			bez RSS	**z RSS**	**bez RSS**	**z RSS**

Parametr	Wariant/wartość podstawowa	Wariant/nowa wartość	Wydatki inkrementalne [mln zł]			
			Rok I		Rok II	
Analiza podstawowa			10,38		18,56	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki oszacowań miały założenia dotyczące

Opis parametrów oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie A.2. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji zostały uzasadnione w oparciu o dane epidemiologiczne i opinie ekspertów. Należy zauważyć . Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Horyzont czasowy analizy: 2-letni
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Prognozowane udziały technologii w populacji docelowej po objęciu DON refundacją wnioskodawca określił na podstawie Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo objęcia BER refundacją w ramach programu lekowego B.122 od 1 stycznia 2026 r., wg dostępnych danych NFZ nie odnotowano pacjentów leczonych tą terapią w programie. Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Wnioskodawca jako komparator uwzględnił LAN (Takhzyro) oraz BER (Orladeyo). Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**?**	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	Zadeklarowane przez wnioskodawcę roczne wielkości dostaw produktu leczniczego Dawnzera odpowiadają zapotrzebowaniu wynikającemu z oszacowań przyjętych w wariancie podstawowym.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6. BIA wnioskodawcy)

- *Koszty zostały obliczone w oparciu o pełne roczne koszty leczenia, bez uwzględnienia przerywania leczenia. Przyjęte podejście uwzględnia charakter analizowanego problemu zdrowotnego, w tym sposobu prowadzenia terapii uwzględniającego możliwość zmiany leczenia na inne bez konieczności powtórnej kwalifikacji do programu lekowego. Swoboda zmiany terapii na inną oznacza, że w praktyce pacjent zakwalifikowany do programu lekowego leczony jest w nim przez cały rok, ewentualnie zmieniając leczenie na inne. W analizie założono, że zmiana leczenia na inne uwzględniona jest w oszacowanej wielkości udziałów leków uwzględnionych w analizie. Przyjęte podejście jednak nie powinno mieć większego wpływu na wyniki inkrementalne i w konsekwencji na wnioski płynące z analizy.*
- *Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przy uwzględnieniu danych NFZ, danych literaturowych oraz wynikach przeprowadzonego badania ankietowego. Każda prognoza oparta na danych historycznych oraz na opiniach ekspertów (wyniki badania ankietowego) jest obarczona ryzykiem, błędem prognozy lub rozbieżnością względem przyszłej praktyki klinicznej. W zakresie poszczególnych parametrów uwzględnionych do oszacowania populacji docelowej przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.*

  Komentarz analityków Agencji

  Oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach PL B.122. wyniosła [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji. Należy zauważyć, że zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów aktualnie objętych programem lekowym B.122 wynosi 87, [redacted]

  W przesłanej do Agencji opinii, dr hab. n. med. Marcin Kurowski oszacował liczbę pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II na ok. 520 osób. Ekspert wskazuje, że w I roku refundacji ocenianej technologii odsetek osób stosujących tę technologię wyniesie 3% (16 pacjentów), z kolei w II roku refundacji – 5% (26 pacjentów).

  Dr n. med. Tomasz Matuszewski określił wielkość liczby pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego na ok. 450 osób. Dodatkowo ekspert zaznaczył, iż obecnie w Polsce 130–140 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z rozpoznaniem HAE, u których w ciągu ostatnich 6 mies. wystąpiło co najmniej 6 napadów wymagających zastosowania leczenia ratunkowego tj. chorych spełniających wszystkie kryteria do proponowanego PL B.122. Według eksperta, w przypadku objęcia wnioskowanej interwencji refundacją stosowałoby ją 5–10% pacjentów z rozpoznaniem HAE (22–45 pacjentów).

  Biorąc pod uwagę powyższe, prognozowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów stosujących DON [redacted]

- *Wielkość populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dla kodu ICD-10 D84.1. W ostatnich latach zaobserwowano duży wzrost chorobowości dla tego kodu rozpoznania. W trakcie prac nad analizą nie udało się znaleźć przyczyny. Wykorzystanie tego źródła w obliczeniach wiąże się z ryzykiem przeszacowania liczebności populacji docelowej.*

- *Prognozowane udziały rynkowe dla DON zostały określone na podstawie . Wykorzystanie danych uzyskanych na podstawie badań ankietowych jest obarczone ryzykiem potencjalnego błędu, polegającym na tym, że udzielone odpowiedzi nie muszą być reprezentatywne w skali całego kraju.*

  Komentarz analityków Agencji

  Istnieje niepewność związana z prognozowaniem udziałów rynkowych DON oraz technologii alternatywnych po objęciu DON refundacją. W analizie wnioskodawcy,

  Eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, że LAN pozostanie najczęściej stosowaną terapią w programie lekowym B.122, a jego udział rynkowy nie spadnie poniżej ok. 70%. Według opinii ekspertów DON byłby stosowany u nie więcej niż 30% pacjentów objętych programem, przy czym prognozowane udziały tej technologii mieściły się w przedziale od 5% do 30%. Wartości przyjęte przez wnioskodawcę, zakładające udział DON na poziomie ok. w I roku refundacji oraz ok. w II roku refundacji, pozostają zatem w zakresie oszacowań przedstawionych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.

  Eksperci zgodnie wskazali również, że udział BER w populacji docelowej nie przekroczy 5%, oraz pozostanie bez zmian po objęciu DON refundacją. Oszacowanie to jest , niż oszacowanie wnioskodawcy, który przyjął, że udziały BER wyniosą ok. w pierwszym i ok. w drugim roku scenariusza nowego.

  Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo objęcia BER refundacją w ramach programu lekowego B.122 od 1 stycznia 2026 r., wg dostępnych danych NFZ, nie odnotowano pacjentów leczonych tą terapią w ramach programu.

- *Koszty oraz pozostałe parametry uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z proponowanym programem lekowym B.122., u pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak napadów HAE przez co najmniej 3 miesiące) można rozważyć redukcję częstotliwości dawkowania do 80 mg co 2 miesiące, jednak nie wcześniej niż po 6 miesiącach terapii.
  Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano założenia
  Obliczenia własne przedstawiono w rozdziale 6.3.2. Obliczenia własne Agencji.
- W modelu wnioskodawcy przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym pacjent może zostać zakwalifikowany do samodzielnego podawania DON po odbyciu co najmniej 4 wizyt w ośrodku, przeprowadzonych w odstępach zgodnych ze schematem dawkowania. W proponowanym programie lekowym wskazano, że leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Do tego czasu pacjent odbywa w ośrodku dwie wizyty (lub więcej w zależności od potrzeb) w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Analitycy ocenili, że powyższe założenie wnioskodawcy w modelu ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zauważyć, że produkt leczniczy Andembry (garadacymab) był przedmiotem oceny Agencji w 2026 r. w ramach programu lekowego B.122. Potencjalne objęcie refundacją garadacymabu w tym samym wskazaniu

mogłoby wpłynąć na strukturę wykorzystania terapii profilaktycznych stosowanych w HAE, a tym samym na udziały rynkowe technologii uwzględnionych w analizie. Na dzień ukończenia prac nad niniejszym raportem nie jest znana decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Andembry.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

[redacted]

Tabela 42. Wydatki inkrementalne BIA: obliczenia własne Agencji [mln zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Wydatki inkrementalne					
Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy		+10,38	+18,56	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie arkusza obliczeniowego BIA wnioskodawcy.

[redacted]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

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

Uwagi ekspertów klinicznych

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

Tabela 43. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Marcin Kurowski	**dr n. med. Tomasz Matuszewski**
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Brak	Brak
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Brak	*(…) dotychczasowe zapisy dotyczące możliwości zmiany terapii są prawidłowe i – na podstawie dotychczasowej praktyki – nie prowadzą do nadużywania tej możliwości przez lekarzy.* ***Proponowana zmiana, uzależniająca zmianę terapii od spełnienia kryteriów wyłączenia dla danej terapii oraz od wystąpienia wskazań klinicznych definiowanych jako utrata skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących, prowadzi do nieporozumień.*** *Wymóg potwierdzenia nieskuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących jest trudny do zastosowania.* ***Stwierdzenie nieskuteczności leczenia samo w sobie stanowi kryterium wyłączenia z terapii, a pacjent powinien zakończyć daną terapię. Ponownie zaprzeczamy sobie, gdyż spełnienie warunku „utraty skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących" może być w praktyce niemożliwe.*** (…)
Zamiana terapii	*Propozycje warunków zmiany terapii w ramach programu lekowego B.122 w przedstawionym dokumencie sformułowane są w sposób wewnętrznie sprzeczny i niespójny. Jeżeli brak skuteczności leczenia jest jednym z kryteriów wyłączenia dla danej terapii, to nieuzasadnione jest powtarzanie, że do zamiany terapii konieczne jest „spełnienie kryteriów wyłączenia ORAZ istnienie wskazań klinicznych do zmiany leczenia, tj. utrata skuteczności potwierdzona podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących (6 miesięcy) lub wystąpienia działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuację terapii."* *Wystarczyłoby w tym miejscu sformułowanie o braku skuteczności leczenia LUB wystąpieniu działań niepożądanych. Ponadto, wskazania kliniczne do zmiany leczenia obejmują nie tylko brak skuteczności i działania niepożądane, lecz także (hipotetycznie) pojawienie się nowych schorzeń stanowiących przeciwwskazanie do leczenia daną substancją. Dlatego też proponuję temu fragmentowi nadać brzmienie:* ***„W przypadku utraty skuteczności, wystąpienia działań niepożądanych bądź wystąpienia innych przeciwwskazań do kontynuacji terapii w ocenie lekarza prowadzącego, lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynującym do spraw Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie terapii – dotychczas stosowanego leku, na inny lek dostępny w ramach programu."*** *Ponadto, w mojej ocenie nieuzasadniony jest proponowany wymóg stwierdzenia nieskuteczności*	Brak

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Marcin Kurowski	dr n. med. Tomasz Matuszewski
	leczenia podczas 2 wizyt monitorujących w odstępach 6 miesięcznych. Przyjęcie takiego warunku skutkowałoby narażeniem pacjenta na występowanie napadów HAE (w tym napadów ciężkich zagrażających życiu) przez okres 12 miesięcy. Sytuacja taka miałaby konsekwencje nie tylko medyczne, lecz również społeczno-ekonomiczne, związane z pogorszeniem jakości życia, zaburzeniem funkcji społecznych oraz wzrostem absencji w pracy i spadkiem efektywności zawodowej. Wspomniane niekorzystne z punktu widzenia płatnika zjawiska występowałyby przy kontynuowaniu nieefektywnego leczenia finansowanego ze środków publicznych przez okres 12 miesięcy. ***Wobec powyższego, w mojej ocenie uzasadnione byłoby zmodyfikowanie tego punktu i skrócenie okresu wymaganego do stwierdzenia nieskuteczności leczenia do 6 miesięcy, czyli jednego odstępu między wizytami monitorującymi.***	
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Brak	*Brak uwag, jeśli chodzi o zasady wyłączenia. Nawiązując jednak do zapisu budzącego sprzeczności:* ***Jednym z kryteriów wyłączenia jest wystąpienie nadwrażliwości na lanadelumab, berotralstat, donidalorsen lub substancję pomocniczą (oraz inne działania niepożądane mogące uniemożliwić stosowanie leku). W takiej sytuacji leczenie danym preparatem powinno zostać zakończone niezależnie od jego skuteczności.*** *Niezrozumiałe jest, dlaczego możliwość zmiany terapii miałaby dodatkowo wymagać wykazania utraty skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących. Czyli chory z przeciwwskazaniem do stosowania leku nie spełniałby formalnych warunków zmiany terapii, gdyż lek był skuteczny (czyli zaprzeczamy sobie). Obserwując dostępne badania, każdy z owych leków powinien przynieść korzyść w postaci zmniejszenia napadów – nam i pacjentom zależy jednak na podaniu leku jak najbardziej skutecznego, dlatego zmiany terapii wydają się zasadne, jeśli możliwe jest poprawienie skuteczności o jeszcze więcej niż w terapii stosowanej. Każdy, nawet jeden, obrzęk mniej mogący zagrozić życiu to już sukces i większa skuteczność.*
Dawkowanie leku w programie	Brak	Ekspert nie zgłosił uwag do zapisów dot. dawkowania leków. Odniósł się natomiast do kryteriów włączenia do programu wskazując, że: *(…) w konsekwencji proponowane zapisy mogą utrudniać lub uniemożliwiać płynną zmianę leczenia właśnie u pacjentów, u których istnieje jednoznaczne wskazanie do odstawienia dotychczasowej terapii czy zmiany leczenia w celu poprawy jej skuteczności. (…) Wysyłając do mnie zapytanie o nowe metody leczenia, myślę, że istotne, abym zaproponował pozostawienie dotychczasowego, prostszego zapisu: „****W razie wskazań klinicznych lekarz prowadzący, w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym ds. Chorób Ultrarzadkich, może podjąć decyzję o zmianie stosowanego leku na inny dostępny w ramach programu, z zachowaniem ciągłości leczenia, bez konieczności ponownej kwalifikacji, o ile spełnienie kryteriów kwalifikacji do programu zostało uprzednio potwierdzone.”***
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Brak	Brak
Monitorowanie i skuteczność leczenia	Brak	Brak
Monitorowanie programu	Brak	Brak

Uwagi analityków Agencji do projektu programu lekowego B.122:

- Zapisy proponowanego programu (tożsame z aktualnie obowiązującymi dla LAN i BER) dotyczące kwalifikacji i wyłączenia z leczenia wymagają doprecyzowania. Kryterium włączenia do programu odnosi się do występowania co najmniej 6 ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego, w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wymagających zastosowania leczenia ratunkowego, natomiast kryterium wyłączenia z programu opiera się na ocenie redukcji liczby ataków zagrażających życiu. Ponieważ pojęcia „ciężki atak" i „atak zagrażający życiu" nie są tożsame, obecne zapisy mogą prowadzić do niejednoznacznej interpretacji kryteriów skuteczności leczenia oraz ich niejednolitego stosowania w poszczególnych ośrodkach medycznych. Dodatkowo mogą one skutkować brakiem kwalifikacji pacjentów doświadczających rzadszych, lecz potencjalnie zagrażających życiu napadów, np. napadów krtaniowych, przy jednoczesnym kwalifikowaniu chorych z częstymi napadami ciężkimi, które nie mają charakteru bezpośrednio zagrażającego życiu. Według obecnego warunku kwalifikacji, pacjent, który doświadczył jedynie 3 napadów w ciągu 6 miesięcy, ale wszystkich zagrażających życiu – nie spełnia kryterium kwalifikacji do programu. W związku z tym zasadne wydaje się jednoznaczne zdefiniowanie pojęć „ciężki atak" oraz „atak zagrażający życiu", a także wskazanie, do której kategorii napadów odnoszą się poszczególne kryteria programu.
- Obecne zapisy programu nie precyzują, czy w przypadku nieskuteczności, utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych po zmianie leczenia możliwy jest powrót do wcześniej stosowanej terapii. Brak jednoznacznych regulacji w tym zakresie może prowadzić do niepewności interpretacyjnej dotyczącej dalszego postępowania terapeutycznego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Dawnzera (donidalorsen) we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.10.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Dawnzera i donidalorsen. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS, G-BA), 1 pozytywną warunkową (NICE) oraz informację na temat trwającego procesu oceny (CDA-AMC). Kluczowymi argumentami przemawiającymi za refundacją donidalorsenu były wykazanie przewagi nad placebo w zakresie redukcji częstości napadów HAE, korzystny profil bezpieczeństwa oraz odpowiedź na częściowo niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów wymagających długoterminowej profilaktyki HAE. Do najważniejszych ograniczeń wskazywanych przez agencje należały brak bezpośrednich badań porównawczych z aktywnymi komparatorami oraz istotne ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, które utrudniały lub uniemożliwiały wiarygodne określenie miejsca donidalorsenu względem innych dostępnych terapii. Dodatkowo HAS ocenił, że donidalorsen nie zapewnia postępu terapeutycznego względem obecnej strategii leczenia (ASMR V), natomiast G-BA uznał, że terapia wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią w porównaniu z berotralstatem. Francuska agencja HAS zaproponowała objęcie produktu leczniczego Dawnzera refundacją na poziomie 65%. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Dawnzera (donidalorsen) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 **Wielka Brytania** **Link**	Do stosowania w zapobieganiu nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u osób w wieku 12 lat i starszych.	**Rekomendacja pozytywna warunkowa** Donidalorsen może być stosowany jako opcja zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u osób w wieku 12 lat i starszych wyłącznie, jeśli: • występują co najmniej 2 napady miesięcznie oraz • firma zapewnia dostęp do donidalorsenu zgodnie z zawartą umową handlową. Uzasadnienie: • istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie różnych metod długoterminowej profilaktyki nawrotowych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego; • porównania pośrednie sugerują, że skuteczność donidalorsenu jest prawdopodobnie porównywalna ze skutecznością: o berotralstatu, o inhibitorów C1-esterazy, o lanadelumabu stosowanego co 4 tygodnie, o garadacymabu; • wyniki analiz opłacalności kosztowej wskazują, że donidalorsen jest rozwiązaniem efektywnym kosztowo w porównaniu z berotralstatem, inhibitorami C1-esterazy oraz lanadelumabem; • jakość życia związana ze stanem zdrowia u osób leczonych donidalorsenem jest porównywalna z jakością życia osób otrzymujących garadacymab; • koszty stosowania donidalorsenu w perspektywie całego życia są podobne do kosztów garadacymabu lub niższe od nich.
CDA-AMC 2026 **Kanada** **Link**	Do stosowania w profilaktyce napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	W trakcie. Przewidywana data publikacji: koniec 2026 r.
HAS 2026 **Francja** **Link**	Profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	**Rekomendacja pozytywna** HAS uznał donidalorsen za jedną z dostępnych opcji profilaktyki HAE, jednak ze względu na brak odpowiednich danych porównawczych nie można określić jego miejsca względem innych refundowanych terapii. Wnioski komisji: • Dawnzera wykazuje istotną wartość kliniczną (*Service Médical Rendu*, SMR);

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		• Dawnzera nie zapewnia postępu terapeutycznego względem obecnej strategii leczenia (ASMR V); • proponowany poziom refundacji wynosi 65%. Uzasadnienie: • bilans korzyści i ryzyka oceniono jako korzystny; • częściowe zaspokojenie potrzeby zdrowotnej w związku z ciężkim charakterem choroby, która może stanowić zagrożenie dla życia oraz wpływa na jakość życia pacjentów; • w randomizowanym badaniu III fazy wykazano przewagę donidalorsenu nad placebo w zakresie pierwszorzędowego oraz drugorzędowych (w tym w zakresie jakości życia) punktów końcowych; • porównania pośrednie z lanadelumabem, garadacymabem, inhibitorami C1-esterazy oraz berotralstatem charakteryzowały się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, które uniemożliwiały wykorzystanie ich wyników do pozycjonowania terapii; • korzystny profil bezpieczeństwa donidalorsenu, potwierdzony m.in. danymi z 53-tygodniowego otwartego badania obserwacyjnego.
G-BA 2026 **Niemcy** Link / Link	Do stosowana w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.	**Rekomendacja pozytywna** G-BA uznał istnienie przesłanki wskazującej na „niewielką dodatkową korzyść" donidalorsenu w porównaniu z berotralstatem. Uzasadnienie: • ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych względem odpowiedniej terapii porównawczej, ocenę przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego pomiędzy donidalorsenem a berotralstatem; • wykazano istotną statystycznie przewagę donidalorsenu nad berotralstatem w zakresie redukcji miesięcznej częstości napadów HAE; • nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy donidalorsenem a berotralstatem w zakresie odsetka pacjentów bez napadów HAE, ograniczenia aktywności ocenianego za pomocą WPAI ani ogólnego stanu zdrowia ocenianego za pomocą EQ-5D VAS; • w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą AE-QoL uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść donidalorsenu, której nie uznano jednak za istotną klinicznie; • nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych ani przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. G-BA wskazał jako odpowiednie terapie porównawcze profilaktykę z zastosowaniem inhibitora C1-esterazy, lanadelumabu lub berotralstatu. Dane pozwalające na ocenę dodatkowej korzyści przedstawiono jednak wyłącznie dla porównania donidalorsenu z berotralstatem

ASMR – dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*); SMR – rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (fr. *Service Médical Rendu*); WPAI - kwestionariusz służący do oceny wpływu choroby na pracę i codzienne funkcjonowanie (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*)

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		Nie	Nie dotyczy		
Belgia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania		Nie	Nie dotyczy		
Estonia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy		Tak	W rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych		
Norwegia		Nie	Nie dotyczy		
Portugalia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Dawnzera jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). Finansowanie w tym kraju obejmuje stosowanie Dawnzera w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 17 sierpnia 2026 r., znak sprawy: OTLI.4131.4.2026 – lek Dawnzera.
Badania pierwotne i wtórne	
Banerji 2018 (HELP)	Banerji A. et al., (2018) *Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 320(20):2108.
Craig 2023 (VANGUARD)	Craig T. J. et al., (2023) *Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet 401(10382):1079–1090.
Fijen 2022	Fijen L. M. et al., *Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema*. N Engl J Med. 2022 Mar 17;386(11):1026-1033, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109329 [dostęp: 08.10.2026].
Longhurst 2017 (COMPACT)	Longhurst H. et al., (2017) *Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor*. N Engl J Med 376(12):1131–1140.
Longhurst 2024	Longhurst H.J. et al., *Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review*. Clinic Rev Allerg Immunol 67, 83–95 (2024), https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12016-024-09006-1.pdf [dostęp: 08.10.2026].
Petersen 2024 (Fijen 2022 OLE)	Petersen R. S., et al., *A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema*. Allergy. 2024 Mar;79(3):724-734, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15948 [dostęp: 08.10.2026].
Raja 2024	Raja A., et al., *Efficacy and safety of Donidalorsen in Hereditary Angioedema with C1 inhibitor deficiency: a systematic review and a meta analysis*. Arch Dermatol Res. 2024 Dec 12;317(1):110.
Riedl 2024a (OASIS-HAE)	Riedl M. A., et al., *Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema*. New England journal of medicine, 2024, 391(1), 21-31, https://mediacenteratypon.nejmgroup-production.org/NEJMoa2402478.pdf [dostęp: 08.10.2026].
Riedl 2025a (OASIS-HAE)	Riedl M. A., et al., *Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema*. Allergy, 2025, 80: 2361-2368, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.16563 [dostęp: 08.10.2026].
Riedl 2025b (OASIS Plus Switch)	Riedl M. A., et al., *Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis*, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2025; 13, 2381-2389.e3, https://www.jaci-inpractice.org/action/showPdf?pii=S2213-2198%2825%2900599-9 [dostęp: 08.10.2026].
Riedl 2026a (OASIS Plus Switch)	Riedl M. A., et al., *Switching Long-Term Prophylaxis to Donidalorsen for Hereditary Angioedema: 1-Year OASISplus Results,* Allergy 81, no. 8 (2026): 2833–2842, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.70294 [dostęp: 08.10.2026].
Zuraw 2021 (APeX-2)	Zuraw B., et al. (2021) *Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 148(1):164-172.e9

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCIA 2022	Updated ASCIA HAE Position Paper 2022 - Updated October 2022, https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2022_Updated_Nov.pdf [dostęp: 05.10.2026].
CDA-AMC/CADTH	Canada's Drug Agency, Kanada, https://www.cda-amc.ca/donidalorsen [dostęp: 05.10.2026].
CHAEN/RCAOH 2026	Betschel, S. et al., *The International/Canadian hereditary angioedema guideline*. Allergy Asthma Clin Immunol 22, 24 (2026), https://haecanada.org/wp-content/uploads/sites/64/2026/05/2026-Canadian-Intl-HAE-Guidelines.pdf [dostęp: 05.10.2026].
HAS 2026	Haute Autorite de Sante 2026, *donidalorsen Dawnzera 80 mg, solution injectable en stylo prérempli, Primo-inscription*, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21760_DAWNZERA_PIC_INS_AvisDef_CT21760.pdf [dostęp: 05.10.2026].
HAWK 2025	Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. *Hereditary Angioedema Working Group (HAWK Group). International Guideline on the Diagnosis and Management of Pediatric Patients With Hereditary Angioedema*. Allergy. 2026 Aug;81(8):2744-2774. doi: 10.1111/all.70207. Epub 2026 Jan 30. PMID: 41618059; PMCID: PMC13466006. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13466006/ (dostęp: 04.09.2026 r.).
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss 2026, *Justification for the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Donidalorsen (hereditary angioedema, prevention, ≥ 12 years)*, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12869/2026-08-20_AM-RL-XII_Donidalorsen_D-1284_TrG_EN.pdf [dostęp: 05.10.2026], *Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Donidalorsen (hereditary angioedema, prevention, ≥ 12 years)*, https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7964/2026-08-20_AM-RL-XII_Donidalorsen_D-1284_EN.pdf [dostęp: 05.10.2026].
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence 2026, *Donidalorsen for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over*, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta1183/resources/donidalorsen-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-in-people-12-years-and-over-pdf-2973530872127941 [dostęp: 05.10.2026].
PTA 2025	Porębski G. et al. *Position statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology on the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: 2025 update. Part II: treatment, monitoring, perioperative management, and the particular aspects of care for women and children*, Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2025;12(4):233-249. doi:10.5114/pja.2025.156375, https://www.termedia.pl/Position-statement-of-the-HAE-Section-of-the-Polish-Society-of-Allergology-on-the-management-of-hereditary-angioedema-due-to-C1-inhibitor-deficiency-2025-update-Part-II-treatment-monitoring-perioperat,123,57144,1,1.html# [dostęp: 05.10.2026].
US HAEA 2020	Busse PJ et al., *US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710.https://www.jaci-inpractice.org/action/showPdf?pii=S2213-2198%2820%2930878-3 [dostęp: 05.10.2026].
WAO 2025	Vázquez D, et al., *The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities*, World Allergy Organization Journal, 2026; 19, https://www.worldallergyorganizationjournal.org/action/showPdf?pii=S1939-4551%2826%2900168-7 [dostęp: 05.10.2026].
Pozostałe publikacje	
AWA Andembry (OTAP.4131.7.2026)	Andembry (garadacymab) w zapobiegawczym leczeniu chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1) Analiza weryfikacyjna AOMiT nr OTAP.4131.7.2026, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/082/AWA/OTAP.4131.7.2026_Andembry%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.10.2026].
ChPL Dawnzera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dawnzera (data ostatniej aktualizacji: 20.02.2026), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dawnzera-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2026].
EPAR Dawnzera	European Medicines Agency Dawnzera, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dawnzera-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2026].
Lochbaum 2026	Lochbaum, R., Staubach-Renz, P. *Treatment of hereditary angioedema: advances and gaps in care*, Allergo J Int 2026;35:29–37, https://doi.org/10.1007/s40629-025-00358-4 [dostęp: 21.09.2026].

O'Connor 2025	O'Connor M, Busse PJ, Craig TJ, et al. *Impact of hereditary angioedema attacks on health-related quality of life and work productivity*. World Allergy Organ J. 2025 Jul 28;18(8):101083. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101083. PMID: 40761580; PMCID: PMC12320545. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12320545/ [dostęp: 08.10.2026].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r [dostęp: 07.10.2026].