Rekomendacja nr 164/2026
z dnia 29 października 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”

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

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują pacjentów w wieku od 12 roku życia z rozpoznanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub typu II, z udokumentowanym częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Technologiami alternatywnymi dla ocenianej interwencji są inne substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.122: lanadelumab i berotralstat.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących donidalorsen z komparatorami. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa względem lanadelumabu i berotralstatu opiera się na [redacted]

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie lanadelumabu, berotralstatu i donidalorsenu w leczeniu I rzutu HAE, bez wskazywania preferowanej opcji terapeutycznej. Obecnie pacjenci mają dostęp do dwóch z tych terapii, tj. lanadelumabu i berotralstatu, w ramach programu lekowego B.122.

Wyniki analizy ekonomicznej, [redacted], wskazują, że wnioskowana technologia jest nieopłacalna kosztowo. Wzrost wydatków płatnika publicznego może wynieść [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji. Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań dotyczących populacji i wysoki koszt terapii jednego pacjenta, dodatkowe wydatki płatnika mogą być wyższe.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, ich niepewności (w tym ograniczenia dowodów dotyczących skuteczności), brak efektywności kosztowej oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego przy niepewnościach dotyczących wielkości populacji docelowej, a także negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Dawnzera.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Dawnzera (donidalorsen), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz automatyczny, GTIN: 05038256003587, proponowana cena zbytu netto: [redacted],

wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)", w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema, HAE) to rzadka, autosomalnie dominująca choroba powodująca nawracające obrzęki tkanki podskórnej i podśluzówkowej. Najczęściej wynika z niedoboru (HAE typu 1) lub zaburzonej funkcji (HAE typu 2) inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Jedynie około 5% nosicieli mutacji pozostaje bezobjawowych przez całe życie. Objawy pojawiają się zwykle w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, u ok. 50% chorych w wyniku działania czynnika wyzwalającego (stres, urazy, leki). Do głównych objawów należą nawracające, bolesne obrzęki skóry bez świądu, narastające przez 12–36 godzin i utrzymujące się zwykle 8–72 godziny. U 70-80% chorych pojawia się także obrzęk przewodu pokarmowego z bólem brzucha, nudnościami, wymiotami lub biegunką. Obrzęk gardła i krtani może prowadzić do zagrażającej życiu niedrożności dróg oddechowych, z ryzykiem zgonu sięgającym 30% przy braku leczenia. Około 50% chorych doświadcza przynajmniej jednego napadu obrzęku krtani w życiu.

Choroba występuje z częstością ok. 1:50 tys. osób (dane europejskie: 1,09-1,75:100 tys. osób), przy czym ponad 85% przypadków klasyfikuje się jako HAE typu 1. Według oszacowań ankietowanego przez Agencję eksperta, w Polsce liczba chorych na HAE wynosi ok. 450 osób, z zachorowalnością na poziomie 5-8 nowych przypadków rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazał finansowane w ramach programu lekowego B.122: lanadelumab (LAN) i berotralstat (BER). Obecnie w trakcie procesu refundacyjnego jest kolejny potencjalny komparator – garadacymab (zlecenie w BIP Agencji 82/2026).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt leczniczy Dawnzera (donidalorsen) został zarejestrowany przez European Medicines Agency (EMA) 19 stycznia 2026 r. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. HAE - hereditary angioedema) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe od wskazania zarejestrowanego, gdyż dotyczy pacjentów w wieku od 12 roku życia z rozpoznanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub typu II, z udokumentowanym częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa pierwotne, randomizowane badania: OASIS-HAE (Riedl 2024) oraz Fijen 2022, porównujące donidalorsen (DON) z placebo (PLC);

- dwa jednoramienne badania OLE: badanie OASIS Plus Switch (Riedl 2025) – stanowiące przedłużenie badania OASIS-HAE oraz Fijen 2022 OLE – będące przedłużeniem badania Fijen 2022;

- dwa przeglądy systematyczne: Raja 2024 i Longhurst 2024.

Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej (RWE).

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących donidalorsen (DON) z lanadelumabem (LAN) i berotralstatem (BER),

Skuteczność

W badaniu RCT OASIS-HAE wykazano, że stosowanie DON wiązało się z istotną statystycznie redukcją częstości napadów HAE oraz poprawą kontroli choroby względem PLC. Wyniki jednoramiennego badania OLE: OASIS Plus Switch, będącego przedłużeniem badania OASIS-HAE, wykazały, że po zmianie leczenia z LAN lub BER na DON obserwowano zmniejszenie częstości napadów HAE. Po 52 tygodniach redukcja wskaźnika napadów wyniosła 64% u pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz 83% u pacjentów otrzymujących wcześniej BER.

Analiza bezpieczeństwa.

W badaniu OASIS-HAE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DON a PLC w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs). 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

W kohorcie pacjentów zmieniających wcześniejszą profilaktykę z LAN lub BER 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.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących DON vs LAN i DON vs BER

Należy zwrócić uwagę na różnice w poszczególnych badaniach

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównań DON vs LAN i DON vs BER w dożywotnim horyzoncie czasowym . Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent).

DON vs LAN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla porównania DON vs LAN oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności i z perspektywy NFZ wynosi w wariancie z RSS , natomiast w wariancie bez RSS 14,07 mln PLN/QALY.

Cena progowa produktu leczniczego Dawnzera wynosi

DON vs BER

Według oszacowań wnioskodawcy stosowanie DON w porównaniu do BER z perspektywy NFZ w wariancie z RSS . W wariancie bez RSS oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności i z perspektywy NFZ wynosi 1,09 mln PLN/QALY.

Cena progowa produktu leczniczego Dawnzera wynosi

Dla wszystkich porównań wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są ograniczenia danych klinicznych wynikające z ograniczeń przeprowadzonych porównań pośrednich, co zmniejsza wiarygodność wnioskowania na podstawie oszacowań przedstawionych w CUA.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji,

ICUR z perspektywy NFZ wynosi z RSS

Ceny progowe wynoszą odpowiednio

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

W związku z brakiem odnalezienia randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Według oszacowań wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Dawnzera, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, Należy zwrócić uwagę, że wyżej wymienioną CZN błędnie oszacowano Według obliczeń Agencji wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Dawnzera, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych

do kosztów ich uzyskania, którą po skorygowaniu obliczeń wnioskodawcy i [redacted], wynosi: [redacted]

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Dawnzera spowoduje z perspektywy NFZ:

– w wariancie z uwzględnieniem RSS – [redacted] wydatków płatnika publicznego o:
  - [redacted] w I roku refundacji,
  - [redacted] w II roku refundacji;
– w wariancie bez RSS – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
  - ok. 10,38 mln PLN (min. [redacted]; maks. [redacted]) w I roku refundacji,
  - ok. 18,56 mln PLN (min. [redacted]; maks. [redacted]) w II roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji, [redacted], wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Dawnzera we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] w wariancie z RSS [redacted] w wariancie bez RSS, odpowiednio w I i II roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane niepewności i ograniczenia analiz oraz ich wyniki, jak również szacowane obciążenie budżetu płatnika, zaproponowane warunki RSS uznano za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego różni się od obowiązującego programu B.122 w zakresie zapisów dotyczących zasad zmiany terapii. Obowiązujący program lekowego zamianę terapii dopuszcza przy ogólnym warunku wystąpienia wskazań klinicznych. W projekcie programu do warunku wystąpienia wskazań klinicznych dodano wymóg spełnienia kryteriów wyłączenia dla danej terapii. Ponadto wskazania kliniczne zostały doprecyzowane jako utrata skuteczności potwierdzona podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących (6 miesięcy) lub wystąpienia działań niepożądanych, które uniemożliwia ją kontynuację terapii.

Zdaniem ekspertów należy rozważyć modyfikację proponowanych warunków zmiany terapii, tak aby nie ograniczały możliwości zmiany leczenia w przypadkach uzasadnionych klinicznie oraz skrócić okres wymagany do potwierdzenia nieskuteczności leczenia. Jeden z ekspertów zwrócił także uwagę, że skoro do kryteriów wyłączenia z programu należy wystąpienie nadwrażliwości na dany lek lub substancję pomocniczą (oraz inne działania niepożądane mogące uniemożliwić stosowanie leku), leczenie danym preparatem powinno zostać zakończone niezależnie od jego skuteczności. Możliwość zmiany terapii nie powinna dodatkowo wymagać wykazania utraty skuteczności podczas dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

Ponadto 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.

Szczegółowe uwagi do programu lekowego przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów: wytyczne polskie (PTA 2025), międzynarodowe (Hereditary Angioedema Working Group – HAWK 2025, WAO 2025), kanadyjskie z udziałem międzynarodowych ekspertów (CHAEN/RCAOH 2026), australijskie (ASCIA 2022) i amerykańskie (US HAEA 2020).

Wszystkie wytyczne jako leczenie pierwszego rzutu wskazują lanadelumab, berotralstat, garadacymab oraz pdC1-INH (dwa ostatnie nierefundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu). Najnowsze z odnalezionych wytycznych - CHAEN/RCAOH 2026 i WAO 2025 zalecają także donidalorsen, podkreślając brak preferencji pomiędzy powyższymi terapiami. Kwalifikacja do profilaktyki długoterminowej (ang. long-term prophylaxis, LTP) powinna uwzględniać charakterystykę napadów, wpływ choroby na życie pacjenta, skuteczność dotychczasowego leczenia oraz preferencje chorego.

Rekomendacje refundacyjne

Zidentyfikowano dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską HAS 2026 i niemiecką G-BA 2026, a także warunkowo pozytywną brytyjską rekomendację NICE 2026. Kluczowymi argumentami przemawiającymi za refundacją donidalorsenu było wykazanie istotnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem placebo, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz częściowe pokrycie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych w leczeniu HAE. Do najważniejszych ograniczeń wskazywanych przez agencje 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Dawnzera jest refundowany w jednym kraju UE i EFTA na 30 wskazanych,

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.07.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.512.2026.16.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 158/2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2026 z dnia 26 października 2026 roku w sprawie oceny 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)".
2. 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.