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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz automatyczny, GTIN: 05038256003587, w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowe stanowisko 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)”.

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.

Obecnie, 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. Z kolei, androgeny nie są zalecane do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych. 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)". Donidalorsen jest zmodyfikowanym 2'-O-metoksyetylowanym oligonukleotydem antysensownym (ang. antisense oligonucleotide, ASO) sprzężonym z trzykrotnie rozgałęzioną resztą N-acetylogalaktozaminy (GalNAc3), który, dzięki wybiórczemu wiązaniu z mRNA prekallikreiny (PKK), prowadzi do selektywnej degradacji mRNA PKK przez rybonukleazę H1 (RNazę H1), a przez to obniżenia ilości wytwarzanego białka PKK. PKK jest proenzymem kallikreiny osoczowej, która prowadzi do uwolnienia bradykininy – czynnika silnie rozszerzającego naczynia krwionośne, wywołującego stan zapalny i obrzęk w HAE.

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.

<u>Dowody naukowe</u>

Do przeglądu systematycznego 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.

Komparator stanowi lanadelumab oraz berotralstat, które 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)".

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

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

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.

W celu analizy bezpieczeństwa przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją – OASIS-HAE, w którym 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.

W badaniu jednoramiennym OLE – OASIS Plus Switch 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.

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

Wytyczne kliniczne

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.

<u>Problem ekonomiczny</u>

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

[redacted].

[redacted].

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

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 [redacted], *a dla porównania z BER* [redacted].

[redacted]

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.*

Alternatywne wyniki obliczeń własnych Agencji [redacted]

Rekomendacje refundacyjne

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Dawnzera jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). Należy mieć jednak na uwadze, że data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rozpatrywanego leku to 19.01.2026 r. 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.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Brak dowodów naukowych świadczących o wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami;*
- *Ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich;*
- *Lek jest finansowany tylko w jednym kraju europejskim;*
- *Wzrost wydatków płatnika publicznego;*
- *Niepewna prognoza udziałów rynkowych wnioskowanej technologii względem komparatorów;*
- *Niepewność szacowania populacji.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTLI.4131.4.2026 „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)«”, 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), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***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.*