



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
www.aotmit.gov.pl

**Pyrukynd (mitapiwat)**  
we wskazaniu:  
leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru  
PK) u pacjentów dorosłych

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 22/2023

Data ukończenia: 03.03.2023

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE/PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	4
1.2. Szacowanie populacji.....	4
1.3. Jakość materiału dowodowego .....	4
1.4. Siła interwencji - skuteczność .....	5
1.5. Bezpieczeństwo .....	5
1.6. Ocena ekonomiczna.....	5
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>7</b>
2.1. Informacje podstawowe .....	7
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka .....	8
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>9</b>
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	9
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	9
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	11
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	13
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	17
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	17
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	17
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	17
<b>4 Szacowanie wielkości populacji</b> .....	<b>19</b>
4.1. Szacowanie wielkości populacji .....	19
4.1.1. Opis metodyki .....	19
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	19
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	19
<b>5 Wyszukiwanie dowodów naukowych</b> .....	<b>21</b>
5.1. Opis badań .....	21
5.2. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	26
5.3. Ocena jakości badań.....	29
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	29
5.4.2. Opis komparatora .....	29
5.4.3. Opis punktów końcowych .....	29
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	30

---

5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.4. Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	31
<b>6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>32</b>
6.1. Ocena skuteczności klinicznej .....	32
6.1.1. Analiza skuteczności w badaniu RCT.....	32
6.1.2. Analiza skuteczności w badaniach jednoramiennych .....	35
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	38
6.3. Podsumowanie siły interwencji .....	42
<b>7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>44</b>
7.1. Dane wejściowe do modelu .....	44
7.1.1. Założenia .....	44
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	44
7.2.1. Założenia .....	44
7.2.2. Wyniki .....	44
7.3. Model farmakoekonomiczny .....	45
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	45
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	46
<b>8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>47</b>
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	47
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	47
8.3. Niepewność dodatkowych danych.....	48
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	48
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	48
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	48
<b>9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>49</b>
9.1. Populacja docelowa .....	49
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	49
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	49
<b>10. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>50</b>
10.1. Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Pyrukynd (mitapivat).....	50
10.2. Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji.....	51
10.3. Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	51
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>52</b>
<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>53</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>54</b>

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE/PODSUMOWANIE

## 1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Niedobór kinazy pirogronianowej (PKD, ang. *Pyruvate Kinase Deficiency*) jest autosomalną recesywną niedokrwistością hemolityczną charakteryzującą się obniżoną aktywnością izoformy krwinek czerwonych (RBC) enzymu PK, który jest kodowany przez gen PKLR (PK w wątrobie i erytrocytach). Niedobór aktywności kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych prowadzi do skrócenia ich czasu przeżycia. Dziedziczony jako cecha autosomalna recesywna. Niedobór kinazy pirogronianowej jest stanem trwającym całe życie, ale wiek wystąpienia objawów nie jest przewidywalny i może się znacznie różnić ze względu na niejednorodność w nasileniu hemolizy i niedokrwistości, nawet wśród osób o tym samym genotypie.

Najczęstszymi objawami PKD są objawy związane z niedokrwistością, obecną w 90-95% przypadków, od łagodnej do zależnej od transfuzji (niskie Hb, obniżona haptoglobina, hiperbilirubinemia pośrednia, retikulocytoza, hiperferrytynemia, podwyższone LDH), splenomegalia o zmiennym stopniu powiększenia (80-85%), żółtaczka (40-70%) i kamica żółciowa (30-45%).

Częstość występowania nie jest dokładnie określona, ale najbardziej prawdopodobna wartość zawiera się w zakresie od 3,2 do 8,5/ milion.

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań pomocniczych, zwłaszcza oznaczenia aktywności PK i badania genetycznego.

Obecnie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation) jest jedyną metodą leczenia, zalecaną tylko w wybranych przypadkach ciężko chorych pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji pomimo wykonanego zabiegu splenektomii. Leczenie objawowe dostosowane jest do specyficznych objawów pacjenta. U wszystkich pacjentów zaleca się suplementację kwasem foliowym. Do leczenia objawowego zaliczane są transfuzje krwi, splenektomia oraz chelatacja. W grupie pacjentów bez konieczności wykonywania transfuzji można wykonać flebotomię, w celu uzyskania odpowiedniego poziomu hemoglobiny.

W analizowanym wskazaniu pacjenci z PKD w Polsce mają dostęp do transfuzji krwi i splenektomii finansowanych ze środków publicznych.

## 1.2. Szacowanie populacji

Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 26 osób. Wyliczenia zostały przeprowadzone w oparciu o dane pozyskane z NFZ za rok 2021.

Dane dotyczące populacji uzyskane z NFZ wykorzystane w opracowaniu obarczone są dużym błędem, ponieważ obejmują populację wszystkich pacjentów z niedokrwistością zależną od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych (ICD-10: D55.2), w tym niedokrwistość (dziedziczna) hemolityczna niesferocytowa typu II, z niedoboru heksokinazy, z niedoboru kinazy pirogronianowej (PK) oraz z niedoboru izomerazy fosfotriozy.

Liczba osób ze zdiagnozowanym niedoborem kinazy pirogronianowej może być niedoszacowana ze względu na brak specyficznych cech klinicznych i konieczność wykonywania wysokospecjalistycznych badań, które nie są dostępne w wielu placówkach medycznych.

## 1.3. Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT ACTIVATE podwójnie zaślepienie i 2 badania jednoramienne (Grace 2019, ACTIVATE-T) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mitapiwatu u osób dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej.

Do badania ACTIVATE oraz Grace 2019 włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi, natomiast w badaniu ACTIVATE-T brali udział wyłącznie pacjenci poddani regularnym transfuzjom.

### Ograniczenia

- Ograniczona reprezentatywność badanej populacji ze względu na restrykcje w doborze pacjentów związane z genotypem w genie PKLR (kryteria wykluczenia - homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie *PKLR*);
- Wielkość próby (80 osób);
- do RCT włączono pacjentów o różnym nasileniu choroby; brak analiz w podgrupach w zależności od typu mutacji (*missense/missense*, *missense/non-missense*, *non-missense/non-missense*) - niektóre mutacje

---

zmiany sensu wiążą się z wyraźną niestabilnością białka lub brakiem aktywności funkcjonalnej, inne warianty non-missense mogą nie mieć istotnego wpływu na strukturę białka; brak oceny związku między genotypem a fenotypem w niedoborze PK;

- Brak utajnienia kodu randomizacji przed uczestnikami, badaczem i personelem medycznym w fazie *extension* badania i po ocenie w 24 tygodniu;
- Ocena skuteczności wyłącznie z wykorzystaniem surogatowych punktów końcowych;
- Okres obserwacji nie pozwala na identyfikację rzadkich, ciężkich zdarzeń niepożądanych (24 tygodnie);

Ograniczeniem badania Grace 2019 jest fakt, że 25 z 52 pacjentów otrzymało zwiększoną dawkę 300 mg produktu leczniczego mitapiwat (przekraczającą dawkę maksymalną określoną w ChPL - 50 mg).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań ACTIVATE oraz Grace 2019 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 1.4. Siła interwencji - skuteczność

### Zmniejszenie liczby przetoczeń krwi

W badaniu ACTIVATE-T 10 (37%) z 27 pacjentów uzyskało zmniejszenie liczby przetoczeń, a 6 (22,2%) pacjentów nie wymagało przetoczeń krwi.

### Liczba przetoczonych jednostek RBC

W badaniu ACTIVATE-T 23 z 27 pacjentów (85,2%) uzyskało zmniejszenie liczby jednostek RBC w stosunku do wartości wyjściowej, z czego u 10 pacjentów (37%) wartość zmniejszyła się o minimum 50% stosunku do wartości wyjściowej.

### Odpowiedź hemoglobiny (odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 1,5$ g/dl)

W badaniu ACTIVATE u 16 z 40 pacjentów z ramienia interwencji zaobserwowano wzrost poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,5 g/dl. Odpowiedź ta utrzymywała się podczas minimum dwóch zaplanowanych ocen (w 16, 20 i 24 tygodniu) w okresie stałej dawki bez przetoczeń krwi. U pacjentów otrzymujących placebo nie zaobserwowano wzrostu poziomu hemoglobiny. Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemoglobiny był istotnie wyższy w grupie mitapiwatu niż w grupie placebo (40% w porównaniu z 0%). Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu poziomu hemoglobiny jest 33 razy większe w grupie mitapiwatu, niż w grupie placebo (różnica znamionna statystycznie);

### Zmiany stężenia hemoglobiny

W badaniu jednoramiennym Grace 2019, 26 z 52 pacjentów uzyskało wzrost stężenia hemoglobiny o więcej niż 1,0 g/dl. Odpowiedź na hemoglobinę utrzymywała się u 19 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w fazie przedłużenia przez minimum 21,6 miesięcy terapii.

## 1.5. Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego po zastosowaniu mitapiwatu większość pacjentów zgłosiła zdarzenia niepożądane – 35 z 40 osób w badaniu ACTIVATE oraz 51 z 52 osób w badaniu Grace 2019. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, ból głowy oraz bezsenność, które występowały zazwyczaj w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępowały w ciągu 7 dni.

Poważne zdarzenia niepożądane pojawiły się u 4 osób w badaniu ACTIVATE (zapalenie żołądka i jelit, migotanie przedsionków, złamanie żeber i ból mięśniowo-szkieletowy) oraz u 2 pacjentów w badaniu Grace 2019 (niedokrwistość hemolityczna i zapalenie gardła).

## 1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Pyrukynd (mitapiwat) w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej u pacjentów dorosłych.

---

Leczenie produktem Pyrukynd jest długotrwałe. Przed zwiększeniem dawki oceniany jest poziom hemoglobiny i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb przy dawce 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę. Podjęto próbę oszacowania kosztów terapii. Do wyliczeń uwzględniono jedynie koszt leku, nie brano pod uwagę kosztów dodatkowych. Koszt terapii 1 pacjenta w horyzoncie 2-letnim w zależności od przyjętego wariantu zwiększania dawki wynosi od 307 tys. do 2 895 053,97 zł.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane (7 tabletek, 56 tabletek) Pyrukynd 5 mg + 20 mg tabletki powlekane (zestaw do zmniejszania dawki 14 tabletek: 7 × 5 mg + 7 × 20 mg) Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane (56 tabletek) Pyrukynd 20 mg + 50 mg tabletki powlekane (zestaw do zmniejszania dawki 14 tabletek: 7 × 20 mg + 7 × 50 mg) Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane (56 tabletek)
<b>Substancja czynna</b>	Mitapiwat
<b>Oceniane wskazanie</b>	leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych, kod ICD10 – D55.2 Niedokrwistość zależna od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Badanie genetyczne z wykorzystaniem technik biologii molekularnej oraz morfologia krwi.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa to 5 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Pyrukynd należy stopniowo zwiększać przez kolejne poziomy dawki: 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę i 50 mg dwa razy na dobę, przy czym każde kolejne zwiększenie dawki powinno nastąpić co 4 tygodnie. Poziom Hb i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi należy ocenić przed zwiększeniem dawki do następnego poziomu, ponieważ niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb przy dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 50 mg dwa razy na dobę. Leczenie produktem Pyrukynd ma być z założenia długotrwałe. Należy zaprzestać leczenia produktem Pyrukynd, jeśli u pacjenta nie nastąpi poprawa niedokrwistości hemolitycznej po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki, na podstawie wszystkich wyników badań laboratoryjnych i stanu klinicznego pacjenta, chyba że istnieje inne wyjaśnienie braku odpowiedzi
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Mitapiwat jest aktywatorem kinazy pirogronianowej i działa przez bezpośrednie wiązanie z tetramerem kinazy pirogronianowej. W przypadku niedoboru PK postać kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych (PKR) ulega mutacji, co prowadzi do obniżenia poziomu adenozynotrójfosforanu (ATP), skrócenia czasu życia krwinek czerwonych i przewlekłej hemolizy. Mitapiwat poprawia homeostazę energii krwinek czerwonych przez zwiększenie aktywności PKR.
<b>Grupa ATC</b>	Inne leki hematologiczne, kod ACT: B06AX04
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, 22 kwietnia 2020 r. (EU/3/20/2270).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	09.11.2022 r. (EU/1/22/1662/001-006)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Agios Netherlands B.V. Zuidplein 36 Regus Amsterdam WTC 1077XV Amsterdam Holandia

Źródło: ChPL Pyrukynd (mitapiwat), ostatnia aktualizacja – 05.12.2022 r.

---

## 2.2. Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, mannitol (E 421), stearylofumarany sodu, hypromeloza (E 464), dwutlenek tytanu (E 171), laktoza jednowodna, triacetyna, lak aluminowy indygo-karminy, szelak (E 904), tlenek czarny żelaza (E 172), wodorotlenek amonu (E 527).

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.1.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Do badań klinicznych fazy III, ACTIVATE i ACTIVATE-T włączano pacjentów, którzy mieli udokumentowaną obecność co najmniej dwóch zmutowanych alleli w genie *PKLR*, z których co najmniej jeden był mutacją zmiany sensu, oraz stężenie hemoglobiny (Hb) mniejsze lub równe 100 g/L. Wykluczono pacjentów, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub u których występowały 2 mutacje inne niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie *PKLR*.

Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub z dwoma mutacjami innymi niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie *PKLR* zostali wykluczeni, ponieważ nie uzyskali odpowiedzi Hb (zmiana Hb od wartości wyjściowej  $\geq 1,5$  g/dl przy  $> 50\%$  ocen) w badaniu fazy II. Pacjenci z tymi mutacjami rzadziej wykazują odpowiedź na leczenie produktem Pyrukynd.

#### 2.1.1.2 Monitorowanie

- Pacjentów należy monitorować pod kątem Hb i zapotrzebowania na przetoczenie krwi w przypadku zwiększenia dawki do następnego poziomu,
- Monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i wyników badań laboratoryjnych
- Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów ostrej hemolizy z pogorszeniem niedokrwistości
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji
- Produkt Pyrukynd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.



---

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m.in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) niedobór kinazy pirogronianowej (niedobór PK) u pacjentów dorosłych klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Niedokrwistość spowodowana zaburzeniami enzymatycznymi, niedokrwistość zależna od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych (D55-D55.2).

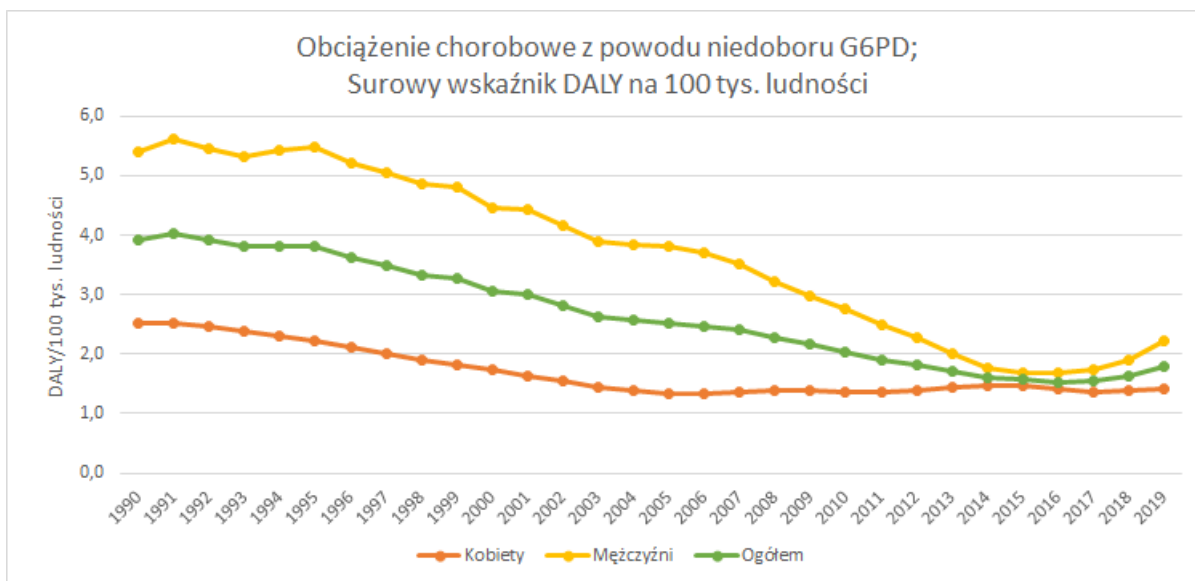
W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie **34,6/100 tys.** nowych przypadków, a chorobowość związana z ww. kategorią wynosiła **3 481,00/100 tys.** u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

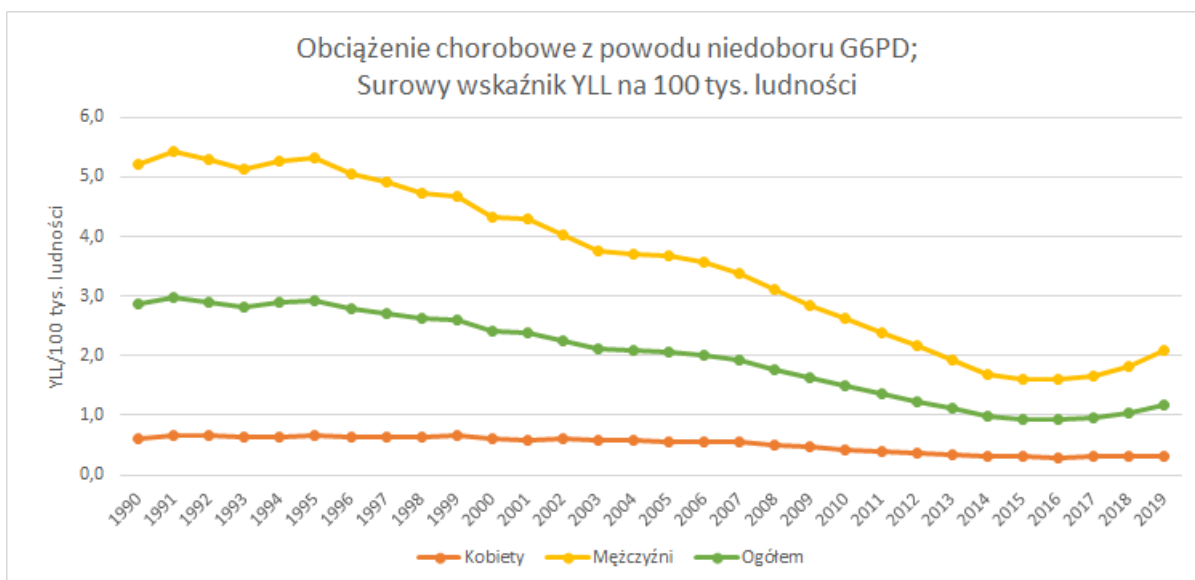
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **1,8 (1,4 – 2,4 )**;
  - Kobiety: **1,4 (0,8 – 2,3)**;
  - Mężczyźni: **2,2 (1,7 – 2,8)**;

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **1,2 (0,9 – 1,5)**;
  - Kobiety: **0,3 (0,2 – 0,4)**;
  - Mężczyźni: **2,1 (1,6 – 2,7)**;



Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY w latach 1990-2019



Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL w latach 1990-2019

Tabela 2. Wagi niesprawności.

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Niedobór G6PG	Anemia łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	0,004 (0,001 – 0,008)
	Anemia umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszkę) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	0,052 (0,34 – 0,076)
	Anemia ostra	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających	0,149 (0,101 – 0,209)

		wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	
	<b>Niewydolność serca, łagodna</b>	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanych wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	<b>0,041 (0,026 – 0,062)</b>
	<b>Niewydolność serca, umiarkowana</b>	Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnych wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	<b>0,072 (0,047 – 0,103)</b>
	<b>Niewydolność serca, ostra</b>	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie odpoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	<b>0,179 (0,122 – 0,251)</b>
	<b>Ogólna choroba bez powikłań: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków</b>	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	<b>0,049 (0,031 – 0,072)</b>

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej (niedoborem PK).**

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	61,7 (40,9 – 85,8)	390,8 (296,2 – 508,2)	452,5 (348,0 – 575,9)
DALY	281,4 (167,2 – 458,0)	412,2 (317,2 – 529,0)	693,7 (528,3 – 907,1)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### **Definicja**

Niedobór kinazy pirogronianowej (PK, ang. *Pyruvate Kinase*) jest autosomalną, recesywną niedokrwistością hemolityczną charakteryzującą się obniżoną aktywnością izoformy krwinek czerwonych (RBC, ang. Red Blood Cells) enzymu PK, który jest kodowany przez gen *PKLR* (PK w wątrobie i erytrocytach). Osoby dotknięte chorobą są albo homozygotami pod względem pojedynczego wariantu patogennego, albo heterozygotami złożonymi pod względem dwóch różnych wariantów patogennych. PK generuje cząsteczkę ATP podczas glikolizy, a zredukowany ATP może przyczyniać się do hemolizy, chociaż dokładny mechanizm hemolizy pozostaje niejasny. RBC z niedoborem PK wykazują zwiększone dostarczanie tlenu dla danego ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi; w związku z tym niedokrwistość może być lepiej tolerowana niż w przypadku innych dziedzicznych anemii hemolitycznych.[1]

Niedobór aktywności kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych prowadzi do wystąpienia zaburzeń w procesie glikolizy beztlenowej, wskutek czego skróceniu ulega czas przeżycia krwinek czerwonych.[2]

#### **Epidemiologia**

PKD (ang. *Pyruvate Kinase Deficiency*) wykazuje autosomalne recesywne dziedziczenie w prawie wszystkich przypadkach i jest szeroko rozpowszechniony geograficznie. Częstość występowania nie jest dokładnie określona ale szacowana jest od 3:1 000 000 [3] do 51:1 000 000 [4], oraz w zakresie od 3,2 do 8,5 przypadku na milion

---

[5]. Z uwagi na duży stopień niepewności szacowania populacji w badaniu Beutler & Gelbart 2000[4] Częstość występowania jest wyższa w społeczności Amiszów w Pensylwanii i Ohio (USA) ze względu na efekt założyciela. Rozpowszechnienie tego schorzenia może być niedoszacowane ze względu na brak specyficznych cech klinicznych i konieczności wykonywania wysokospecjalistycznych badań, które nie są łatwo dostępne w wielu placówkach medycznych. PKD jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie, w związku z tym historia rodziny jest zazwyczaj nieujawniona, z wyjątkiem poronień i dotkniętego chorobą rodzeństwa. Diagnostyka różnicowa obejmuje heterogenną grupę zarówno wrodzonych, jak i nabytych zaburzeń hemolitycznych. Hemolizę zwykle pogarszają ostre infekcje, stres i ciąża.[6] Niedobór PK jest najczęstszą w Europie Północnej (40% przypadków) przyczyną wrodzonych przewlekłych niesferocytowych niedokrwistości hemolitycznych spowodowanych defektem enzymatycznym erytrocytu.[2]

### **Etiologia i patogeneza**

Niedobór PK powoduje zaburzenia beztlenowej przemiany glukozy, czyli defekt enzymatyczny glikolizy (cykl Embdena, Meyerhofa i Parnasa) w krwinkach czerwonych oraz prowadzi do gromadzenia się produktów pośrednich glikolizy. Szczególne znaczenie ma nagromadzenie 2,3-dwufosfoglicerynianu (2,3-DPG). Związek ten ma korzystny wpływ na krzywą dysocjacji i ułatwia oddawanie tlenu do tkanek nawet przy niskim wysyceniu hemoglobiny tlenem, dlatego chorzy z niedoborem PK lepiej tolerują niedokrwistość.[2]

### **Obraz kliniczny**

Cechy kliniczne PKD są bardzo zróżnicowane, a pacjenci z PKD mają zmienny fenotyp, od łagodnej dobrze wyrównanej niedokrwistości do hemolizy zależnej od transfuzji. Najczęstszymi objawami PKD są objawy związane z niedokrwistością, obecną w 90-95% przypadków, od łagodnej do zależnej od transfuzji (niskie Hb, obniżona haptoglobina, hiperbilirubinemia pośrednia, retikulocytoza, hiperferrytynemia, podwyższone LDH), splenomegalia o zmiennym stopniu powiększenia (80-85%), żółtaczką (40-70%) i kamica żółciowa (30-45%). Mniej powszechne objawy obejmują kryzys aplastyczny (2- 14%), deformacje kości (9%), erytropoezę pozaszpikową (9%), opóźnione dojrzewanie płciowe (8%), hiperpigmentację (6%), owrzodzenia nóg i nadciśnienie płucne (2-3%).

Wielu pacjentów z PKD zgłasza zmęczenie, co negatywnie wpływa na ich codzienne życie. Nadmiar żelaza jest częstym powikłaniem PKD. Jest to powszechne powikłanie u pacjentów z regularnymi transfuzjami, ale występuje również u pacjentów z PKD i małą ilością lub brakiem transfuzji. U osób niezależnych od transfuzji dodatkowymi czynnikami obciążenia żelazem są splenektomia, nieefektywna erytropoeza oraz dziedziczna mutacja hemochromatozy. Hemosyderoza potransfuzyjna jest znanym powikłaniem przewlekłej terapii transfuzjologicznej.

Rozpoznanie PKD opiera się na obecności objawów klinicznych i markerów laboratoryjnych przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej na:

- 1) obniżonej aktywności enzymatycznej PK, oraz
- 2) wykryciu złożonych heterozygotycznych i homozygotycznych mutacji w genie PKLR.

Aktywność enzymatyczna PK jest zwykle oznaczana w lisatach krwinek czerwonych (RBC) metodą spektrofotometryczną. Co ważne, nie ma wyraźnej korelacji między ciężkością fenotypu klinicznego a zmniejszeniem aktywności PK w teście *in vitro*. W rzeczywistości, pacjenci z łagodnym fenotypem mogą wykazywać znacznie obniżoną aktywność PK, dlatego w celu potwierdzenia rozpoznania PKD zalecane jest genotypowanie genu PKLR. Przy ponad 300 opisanych mutacjach związek między genotypem a objawami klinicznymi w PKD jest trudny do zbadania. Ciężka niedokrwistość była powszechnie związana z mutacjami destrukcyjnymi, takimi jak kodon stop, przesunięcie ramki, splicing i duże delecje, a także z mutacjami typu missense bezpośrednio angażującymi miejsce aktywne lub stabilność białka. Jednak objawy kliniczne PKD obejmują również genetyczne modyfikacje potranslacyjne lub epigenetyczne, wraz z różnicami w stopniu nieefektywnej erytropoezy i funkcji śledziony. Badania genetyczne mogą być również przydatne w omawianiu rokowania i ustalaniu planu monitorowania z pacjentami. Jednakże zakres hemoglobiny pokrywa się w grupach genotypów, a częstość powikłań jest wysoka we wszystkich genotypach, co sugeruje konieczność właściwego monitorowania wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu.

### **Rozpoznanie**

#### **Badania pomocnicze**

### 1. Morfologia krwi obwodowej

- 1) niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia
- 2) anizocytoza erytrocytów, akantocyty
- 3) zwiększenie liczby retikulocytów (zwykle 5 – 20%, > 100 000/ $\mu$ l).

### 2. Inne badania laboratoryjne

- 1) zmiany wspólne dla wszystkich przypadków hemolizy (p. wyżej); zwłaszcza nasilona hiperbilirubinemia u noworodków
- 2) zmniejszona aktywność PK erytrocytów
- 3) mutacje genu PK w badaniu molekularnym
- 4) prawidłowa oporność osmotyczna erytrocytów.[2]

### **Kryteria rozpoznania**

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań pomocniczych, zwłaszcza oznaczenia aktywności PK i badania genetycznego.[2]

### **Rozpoznanie różnicowe**

Diagnostyka różnicowa niedoboru PK obejmuje inne wewnętrzne defekty krwinek czerwonych, które objawiają się jako wrodzone niedokrwistości hemolityczne niesferocytarne, jak również niektóre inne niedokrwistości dziedziczne (np. wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna) i nabyte przyczyny hemolizy.[7] Nabyty niedobór PK może wystąpić w ostrych białaczkach szpikowych i po chemioterapii.[2]

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

**Tabela 4. Kryteria populacji docelowej porównanie Badanie rejestracyjne vs. CHPL**

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<b>Badanie ACTIVATE:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li><li>• laboratoryjne potwierdzenie niedoboru PK;</li><li>• stężenie Hb <math>\leq</math> 10,0 g/dl</li><li>• otrzymywanie regularnych transfuzji (&lt; 4 epizody transfuzji w okr. 12 m-cy od rozp. badania i brak transfuzji w ciągu 3 m-cy w okr. poprzedzającym badanie);</li><li>• otrzymywanie doustnie min. 0,8 mg/dz kwasu foliowego przez min 21 dni przed rozp. badania i jego trakcie;</li><li>• prawidłowe funkcjonowanie narządów;</li><li>• ujemny wynik testu ciążowego z surowicy;</li><li>• abstynencja seksualna lub stosowanie 2 form antykoncepcji (w tym 1 wysoce skuteczną) od pocz. badania do 28 dni po przyjęciu ost. dawki leku (kobiety) i 90 dni -mężczyźni.</li></ul>	Pyrukynd jest wskazany w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych.
<b>Badanie ACTIVATE -T:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li><li>• laboratoryjne potwierdzenie niedoboru PK;</li><li>• min 6 epizodów transfuzji w okresie 52 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu;</li><li>• pełna historia transfuzji z 52 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody,</li><li>• otrzymywanie doustnie min. 0,8 mg/dz kwasu foliowego przez min 21 dni przed rozp. badania i jego trakcie;</li><li>• prawidłowe funkcjonowanie narządów;</li><li>• ujemny wynik testu ciążowego z surowicy;</li><li>• abstynencja seksualna lub stosowanie 2 form antykoncepcji (w tym 1 wysoce skuteczną) od pocz. badania do 28 dni po przyjęciu ost. dawki leku (kobiety) i 90 dni -mężczyźni.</li></ul>	
Kryteria wykluczenia	

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie <i>PKLR</i>;</li> <li>• stan medyczny badanego stwarzający nieakceptowalne ryzyko dla udziału w badaniu i/lub który mógłby zakłócić interpretację wyników badania;</li> <li>• poddanie splenektomii o okresie 12 m-cy przed lub zabieg zaplanowany w trakcie badania;</li> <li>• kwalifikacja do innego badania klinicznego</li> <li>• równoczesny udział w badaniu NCT02053480 lub Rejestrze Niedoborów PK;</li> <li>• wcześniejsze leczenie aktywatorem PK;</li> <li>• przebyty przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 6 m-cy od podp. zgody;</li> <li>• przyjmowanie silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4, silnych inhibitorów P-gł koproteiny (P-gp) lub digoksyny jeśli nie przerwano podawania min 5 dni, lub na czas 5 okresów półtrwania podaniem badanego leku;</li> <li>• przyjmowanie środków stymulujących hematopoezę oraz sterydów na 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku;</li> <li>• alergii na sulfonamidy, AG-348 lub jego substancje pomocnicze;</li> </ul>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pyrukynd u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<p><b>Badanie ACTIVATE -T:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie <i>PKLR</i>;</li> <li>• stan medyczny badanego stwarzający nieakceptowalne ryzyko dla udziału w badaniu i/lub który mógłby zakłócić interpretację wyników badania; transfuzje występujące częściej niż raz na 3 tygodnie w ciągu 52 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• poddanie splenektomii o okresie 12 m-cy przed lub zabieg zaplanowany w trakcie badania;</li> <li>• równoczesny udział w badaniu NCT02053480 lub Rejestrze Niedoborów PK;</li> <li>• ekspozycja na jakikolwiek badany lek, urządzenie lub procedurę w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego;</li> <li>• przebyty przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy od podpisania świadomej zgody;</li> <li>• przyjmowanie silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4, silnych inhibitorów P-gł koproteiny (P-gp) lub digoksyny jeśli nie przerwano podawania min 5 dni, lub na czas 5 okresów półtrwania podaniem badanego leku;</li> <li>• przyjmowanie środków stymulujących układ krwiotwórczy oraz sterydów na 28 dni przed podaniem badanego leku;</li> <li>• alergia na sulfonamidy, AG-348 lub jego substancje pomocnicze;</li> </ul>	
<b>Monitorowanie leczenia</b>	
<p><b>Badanie ACTIVATE:</b></p> <p>Okres optymalizacji dawki (12 tyg.) – w odstępach czterotygodniowych w zależności od wyników monitorowania odpowiedzi na leczenie dawka leku była zwiększana. W tym czasie uczestnicy byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności (określonej przez wzrost Hb). Dawka podana w 12 tygodniu była uznana za dawkę zoptymalizowaną.</p> <p>Uczestnicy, którzy przegrali badanie przed wizytą w 24 tygodniu musieli zgłosić się na wizytę końcową 28±4 dni po ostatniej wizycie w ramach prowadzonego badania, lub 28±4 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (w tym po zaleceniu zmniejszenia dawki), w zależności od tego, co nastąpi później.</p>	<p>W przypadku nagłego przerwania leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem objawów ostrej hemolizy i niedokrwistości, które mogą obejmować między innymi żółtaczkę, żółte zabarwienie twarógówki i ciemną barwę moczu.</p> <p>Jeśli jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększonego ryzyka bezsenności oraz zmniejszonej skuteczności mitapiwatu.</p> <p>Jeśli jednoczesne stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żółdkowego jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zmniejszonej skuteczności mitapiwatu.</p>



Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Schemat wizyt kontrolnych (od początku podawania interwencji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres optymalizacji dawki: dzień 1, tydzień 2, 4, 6, 8, 10, 12,</li> <li>okres ustalonej dawki: tydzień 16, 20, 24,</li> <li>okres follow-up: 28±4 dni po ostatniej wizycie w ramach prowadzonego badania.</li> </ul> <p>Uczestnicy badania otrzymali dzienniki elektroniczne (eDiary) podczas badania przesiewowego w celu udokumentowania dawkowania, oceny HRQoL oraz cyklu miesięczkowego (w przypadku kobiet miesiączkujących) w trakcie trwania badania.</p> <p>Oceny HRQoL były przeprowadzane wieczorem (między 17:00 a 23:00) w oknie czasowym dla właściwej wizyty kontrolnej. Okno czasowe przypadało na ±3 dni dla wizyty w 1 dniu badania do wizyty w 20 tygodniu badania. Dla dalszych wizyt w tygodniu 24 i follow-up okno czasowe wynosiło na ±4 dni od wizyty.</p>	<p>Jeśli jednocześnie podawanie produktu leczniczego Pyrukynd z wrażliwymi substratami CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, karbamazepina, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus).</p> <p>Podczas leczenia produktem Pyrukynd należy rozważyć inne terapie, które nie są substratami UGT1A1 ani wrażliwymi substratami CYP2B6 lub CYP2C. Jeśli jednocześnie podawanie jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem utraty działania terapeutycznego substratów tych enzymów, zwłaszcza u osób o wąskim indeksie terapeutycznym (np. irynotekan [UGT1A1], cyklofosfamid [CYP2B6], kwas walproinowy [CYP2C19], paklitaksel [CYP2C8], warfaryna, fenytoina [CYP2C9]).</p>
<p><b>Badanie ACTIVATE -T:</b></p> <p>W badaniu monitorowane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek uczestników doświadczających niepożądanego zdarzenia o szczególnym znaczeniu (AESI)</li> <li>Gęstość mineralna kości Z-Score,</li> <li>Gęstość mineralna kości T-Score</li> </ul>	<p>Jeśli jednocześnie podawanie produktu leczniczego Pyrukynd z substratami P-gp jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. kolchicyna, digoksyna).</p>

Skróty: HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. Health-Related Quality of Life)

Badania rejestracyjne oraz ChPL określają, że do leczenia Pyrukyndem kwalifikują się pacjenci  $\geq 18$  lat.

Różnice między ChPL a badaniami stanowiącymi podstawę dopuszczenia do obrotu:

W badaniach rejestracyjnych ACTIVATE i ACTIVATE-T, wykluczono pacjentów, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub u których występowały 2 mutacje inne niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR, ponieważ pacjenci z ww. mutacjami rzadziej wykazują odpowiedź na leczenie produktem Pyrukynd. W ChPL nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów związanych z mutacjami, a wskazanie dotyczy ogólnie niedoboru kinazy pirogronianowej. Główne badanie rejestracyjne (RCT ACTIVATE) zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów nieotrzymujących regularnych transfuzji. Wskazanie rejestracyjne jest szeroko zdefiniowane.

Z badania wykluczane były osoby otrzymujące leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4, których stan zgodnie z ChPL należy monitorować pod kątem zwiększonego ryzyka bezsenności oraz zmniejszonej skuteczności mitapiwatu.

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano bazy informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane) oraz następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Genetic and Rare Diseases Information Center [GARD] (<https://rarediseases.info.nih.gov/>),
- American Society of Hematology [ASH] (<https://www.hematology.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (<https://www.nice.org.uk/>),
- The European Hematology Association (EHA) (<https://ehaweb.org/>),
- British Society for Haematology [BSH] (<https://b-s-h.org.uk/>),
- German Society of Hematology and Medical Oncology [DGHO] (<https://www.dgho.de/>),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów [PTHiT] (<https://pthit.pl/>),
- Francuskie Towarzystwo Hematologii [FTH] (<https://sfh.hematologie.net/>),
- Guidelines International Network, (<https://guidelines.ebmportal.com/>),
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)),
- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-17.01.2023. Odnaleziono 1 dokument dotyczący praktyki klinicznej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.

Rekomendacje/wytyczne	Rekomendowane interwencje
<p><b>SEG 2021</b> <b>(Spanish Erythropathology Group)</b></p> <p><b>Konsensus lekarski dotyczący diagnostyki i leczenia niedoboru kinazy pirogronianowej</b></p> <p><b>Hiszpania</b></p> <p><u>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed data rejestracji ocenianego leku.</u></p> <p><u><a href="#">Link</a></u></p>	<p>Niedobór kinazy pirogronianowej (PKD) jest drugą najczęstszą przyczyną przewlekłej dziedzicznej niedokrwistości hemolitycznej. Częstość występowania jest niedoszacowana ze względu na klinicznie nierozpoznane łagodnych przypadków oraz trudności związane z wykonywaniem i interpretacji oznaczeń aktywności enzymatycznej PK.</p> <p><b><u>Leczenie pacjentów z PKD</u></b></p> <p><b>Terapia przyczynowa</b> Obecnie <u>allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT)</u> od dawcy dopasowanego pod względem HLA (ang. Human Leukocyte Antigen) jest jedyną metodą leczenia, zalecaną tylko w wybranych przypadkach ciężko chorych pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji pomimo wykonanego zabiegu splenektomii. Od 2000 r. odnotowano tylko około dwudziestu przypadków pacjentów, którzy zostali poddani tej procedurze przez co utrudnione jest sformułowanie spójnych zaleceń.</p> <p><b>Leczenie objawowe</b> jest dostosowane do specyficznych objawów pacjenta.</p> <p>U wszystkich pacjentów zaleca się suplementację kwasem foliowym od 0,5 i 5 mg na dobę. W przypadku gdy hemoliza jest łagodna można podawać kwas foliowy z przerwami, zwracając szczególną uwagę na kryzysy hemolityczne i zwiększenie suplementacji w okresie wzrostu i ciąży.</p> <p><u>Transfuzje</u> są podstawą leczenia objawowego niedokrwistości, chociaż ich harmonogram musi być ustalany indywidualnie, w oparciu o objawy pacjenta, aktywność fizyczną i pogorszenie jakości życia.</p> <p><u>Splenektomia</u> jest wskazana u pacjentów z ciężką niedokrwistością, u których regularne transfuzje nie przynoszą oczekiwanej korzyści lub z masywną splenomegalią (zabieg nie jest wskazany u dzieci poniżej 5 roku życia). Ogranicza ilość transfuzji i zmniejsza objawy anemii.</p> <p><u>Chelatacja</u> jest terapią stosowaną w przypadku leczenia nadmiaru żelaza u wszystkich pacjentów, którzy regularnie poddawani są transfuzjom i niektórych pacjentów, którzy ich nie wymagają. W grupie pacjentów bez konieczności transfuzji można wykonać flebotomię, w celu uzyskania odpowiedniego poziomu hemoglobiny.</p> <p><b>Przyszłość leczenia</b></p> <p><u>Terapia farmakologiczna.</u> W 2017 roku opublikowano pierwsze badania dotyczące cząsteczki AG-348 (Mitapiwat), allosterycznego aktywatora białka PK, który wykazuje potencjał w zakresie poprawy aktywności enzymatycznej zarówno formy natywnej, jak i wielu jej patogennych wariantów. EMA przyznała mu status leku sierocznego 22 kwietnia 2020 roku. Obecnie trwają 2 badania kliniczne III fazy z rozszerzeniem na populację pacjentów zależnych i niezależnych od transfuzji.</p> <p><u>Terapia genowa.</u> Przetestowano zarówno terapię dodawania genów z wykorzystaniem wektorów lentiwirusowych, jak i edycję genów przy użyciu technik typu TALEN. Badania na zwierzętach pokazują, że korekta fenotypu i funkcjonalności komórkowej jest możliwa bez dowodów na genotoksyczność. Dodawanie genów jest na bardziej zaawansowanym etapie, a niedawno zatwierdzono pierwsze badanie kliniczne I fazy terapii genowej PKD, wykorzystujące autologiczne komórki progenitorowe transdukowane wektorem lentiwirusowym niosącym zoptymalizowany gen PK (NCT04105166). Badanie to ma na celu ocenę bezpieczeństwa podawania produktu biologicznego RP-L301 w kohorcie 2 osób dorosłych, a następnie w dwóch dodatkowych kohortach dla młodzieży i dzieci. Obecnie jest w fazie rekrutacji, nie ma jeszcze dostępnych wyników.</p> <p><b>Siła i jakość dowodów</b></p> <p>Wybór artykułów do przeglądu został dokonany według kryteriów ekspertów. Artykuły znaleziono w bazach Embase i Medline. Klasyfikację wybranych publikacji w oparciu o poziom dowodów przeprowadzono z wykorzystaniem EBM, uwzględniając randomizowane badania kliniczne na poziomie 1, badania kohortowe na poziomie 2, badania kazuistyczne na poziomie 3 oraz serie przypadków na poziomie 4. Poziom rekomendacji został skategoryzowany na podstawie oceny klinicznej i doświadczenia ekspertów. <u>Za najwyższy poziom dowodów uznano artykuły oparte na randomizowanych badaniach klinicznych i międzynarodowych wytycznych, a następnie dane z rejestrów międzynarodowych oraz przypadków, unikając opisów pojedynczych przypadków klinicznych.</u></p>

Wykaz skrótów: HLA – ludzkie antygeny leukocytaire (ang. Human Leukocyte Antigen), HSCT – transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*), PKD – niedobór kinazy pirogronianowej (ang. *Pyruvate Kinase Deficiency*), TALEN – nukleaza efektorowa aktywatora transkrypcji (ang. *Transcription Activator-like Effector Nuclease*).

## PODSUMOWANIE

Wytyczne kliniczne SEG 2021 wskazują, że obecnie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od dawcy dopasowanego pod względem HLA jest jedyną metodą leczenia, zalecaną tylko w wybranych przypadkach ciężko chorych pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji pomimo wykonanego zabiegu splenektomii. Od 2000 r. odnotowano tylko ok. 20 przypadków pacjentów, którzy zostali poddani tej procedurze przez co utrudnione jest sformułowanie spójnych zaleceń. Leczenie objawowe dostosowane jest do specyficznych objawów pacjenta. U wszystkich pacjentów zaleca się suplementację kwasem foliowym. Transfuzje są podstawą leczenia objawowego niedokrwistości, a schemat ich częstości ustalany jest indywidualnie dla pacjenta. Splenektomia jest wskazana u pacjentów z ciężką niedokrwistością, u których regularne transfuzje nie przynoszą oczekiwanej korzyści lub z masywną splenomegalią. Chelatacja jest terapią stosowaną w przypadku leczenia nadmiaru żelaza u wszystkich pacjentów, którzy regularnie poddawani są transfuzjom i niektórych pacjentów, którzy ich nie wymagają. W grupie pacjentów bez konieczności transfuzji można wykonać flebotomię, w celu uzyskania



---

odpowiedniego poziomu hemoglobiny. Trwają badania nad nowymi terapiami farmakologicznymi i genowymi jednak są w fazie badań klinicznych a ich wyniki są obiecujące. Wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu **mitapiwatu (Pyrukynd)** w leczeniu PKD przez EMA.

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Pyrukynd nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR

Żadna terapia nie jest obecnie zatwierdzona do leczenia niedoboru kinazy pirogronianowej (niebodobru PK). Do niedawna możliwości terapeutyczne ograniczały się do transfuzji krwi, splenektomii w celu utrzymania odpowiedniego poziomu hemoglobiny i leczenia podtrzymującego. W przypadku tych pacjentów allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT) jest jedyną opcją wyleczenia, ale wiąże się z wysokim odsetkiem śmiertelności i powikłań więc obecnie nie jest zalecany zamiast regularnych transfuzji krwi i leczenia podtrzymującego. Istniejące terapie mają przede wszystkim na celu leczenie objawów, a nie przyczyny choroby.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Obecnie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT) od dawcy dopasowanego pod względem HLA jest jedyną metodą leczenia, zalecaną tylko w wybranych przypadkach ciężko chorych pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji pomimo wykonanego zabiegu splenektomii. Od 2000 r. odnotowano tylko około dwudziestu przypadków pacjentów, którzy zostali poddani tej procedurze przez co utrudnione jest sformułowanie spójnych zaleceń. Leczenie objawowe dostosowane jest do specyficznych objawów pacjenta. U wszystkich pacjentów zaleca się suplementację kwasem foliowym. Transfuzje są podstawą leczenia objawowego niedokrwistości. Splenektomia jest wskazana u pacjentów z ciężką niedokrwistością, u których regularne transfuzje nie przynoszą oczekiwanej korzyści lub z masywną splenomegalią. Chelatacja jest terapią stosowaną w przypadku leczenia nadmiaru żelaza u wszystkich pacjentów, którzy regularnie poddawani są transfuzjom i niektórych pacjentów, którzy ich nie wymagają. W grupie pacjentów bez konieczności transfuzji można wykonać flebotomię, w celu uzyskania odpowiedniego poziomu hemoglobiny.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego to 1 badanie RCT (ACTIVATE), gdzie komparatorem było placebo oraz 1 badanie jednoramienne (Grace 2019) bez komparatora.

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu pacjenci z PKD mają dostęp do transfuzji krwi i splenektomii finansowanych ze środków publicznych.

### 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedobór kinazy pirogronianowej (PKD, ang. Pyruvate Kinase Deficiency) jest autosomalną recesywną niedokrwistością hemolityczną charakteryzującą się obniżoną aktywnością izoformy krwinek czerwonych (RBC) enzymu PK, który jest kodowany przez gen *PKLR* (PK w wątrobie i erytrocytach). Niedobór aktywności kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych prowadzi do skrócenia ich czasu przeżycia.

Częstość występowania nie jest dokładnie określona ale szacowana jest od 3-8,5/milion.

---

Niedobór kinazy pirogranianowej jest stanem trwającym całe życie, ale wiek wystąpienia objawów nie jest przewidywalny i może się znacznie różnić ze względu na niejednorodność w nasileniu hemolizy i niedokrwistości, nawet wśród osób o tym samym genotypie. [2]

PKD występuje pod postacią przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej. Objawy występują, gdy aktywność enzymu wynosi <25%. Często ujawnia się tuż po urodzeniu w postaci nasilonej hiperbilirubinemii i ciężkiej niedokrwistości. PKD może też występować jako łagodna skompensowana niedokrwistość hemolityczna.[2]

Najczęstszymi objawami PKD są objawy związane z niedokrwistością, obecną w 90-95% przypadków, od łagodnej do zależnej od transfuzji (niskie Hb, obniżona haptoglobina, hiperbilirubinemia pośrednia, retikulocytoza, hiperferrytynemia, podwyższone LDH), splenomegalia o zmiennym stopniu powiększenia (80-85%), żółtaczka (40-70%) i kamica żółciowa (30-45%).

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań pomocniczych, zwłaszcza oznaczenia aktywności PK i badania genetycznego.

Diagnostyka różnicowa niedoboru PK obejmuje inne wewnętrzne defekty krwinek czerwonych, które objawiają się jako wrodzone niedokrwistości hemolityczne niesferocytarne, jak również niektóre inne niedokrwistości.

Nie ma standardowych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z niedoborem PK. Obecne postępowanie nadal wspomaga leczenie objawów trwającej całe życie niedokrwistości hemolitycznej i związanych z nią powikłań za pomocą transfuzji krwi, chelatacji i splenektomii. Decyzje o transfuzji i (lub) splenektomii muszą być podejmowane indywidualnie.

W analizowanym wskazaniu pacjenci z PKD mają dostęp do transfuzji krwi i splenektomii finansowanych ze środków publicznych.

## 4 Szacowanie wielkości populacji

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Niedobór PK jest najczęstszą przyczyną wrodzonych przewlekłych niesferocytowych niedokrwistości hemolitycznych spowodowanych defektem enzymatycznym erytrocytu w Europie Północnej (40% wszystkich przypadków). Dziedziczony jako cecha autosomalna recesywna jest szeroko rozpowszechniony geograficznie.

Częstość występowania nie jest dokładnie określona i zawiera się w zakresie od 3,2 do 8,5 przypadków na milion[5].

Do oszacowania liczby pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej (PKD) u pacjentów dorosłych wykorzystano dane w ramach NFZ dla osób z rozpoznaniem głównym **ICD-10 D55.2 - Niedokrwistość zależna od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych** z lat 2017-2021.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Do szacunków dla Polski przyjęto liczbę osób w wieku 18 i więcej stan na dzień 31.12.2021 w wysokości 29 802 763 wg danych GUS.

Szacowanie populacji osób z niedoborem kinazy pirogronianowej w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 6. Populacja osób z niedoborem kinazy pirogronianowej**

	Częstość występowania	2021
Liczba ludności		29 802 763
Liczba osób z niedoborem kinazy pirogronianowej wg (Carey 2000)	3,2: 1 000 000	95
Liczba osób z niedoborem kinazy pirogronianowej wg (Beutler & Gelbart 2000)	8,5: 1 000 000	253

Źródło: Opracowanie własne agencji

Liczbę pacjentów korzystających ze świadczeń w ramach NFZ dla osób z rozpoznaniem głównym **ICD-10 D55.2 - Niedokrwistość zależna od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych** przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 7. Zestawienie liczby osób z niedokrwistością zależną od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych korzystających ze świadczeń w ramach NFZ dla osób z rozpoznaniem głównym ICD-10 D55.2 na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce**

	2017	2018	2019	2020	2021	Liczba unikalnych osób w okresie 2017- 2021
Liczba pacjentów w wieku 18 lat i więcej	9	9	8	6	2	26

Źródło: Opracowanie własne agencji

### 4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Wyliczenia zostały przeprowadzone w oparciu o dane NFZ za rok 2021.

Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 26 osób, natomiast w wariancie maksymalnym 253 osób.

Szacowanie populacji docelowej w roku pierwszym i drugim nie jest możliwe z powodu braku informacji o liczbie nowych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej.

#### Ograniczenia

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury oraz danych epidemiologicznych.

---

Oszacowanie populacji osób niedoborem kinazy pirogronianowej obarczone jest błędem z uwagi na dużą rozbieżność pomiędzy informacjami uzyskanymi z publikacji naukowych. Rozbieżność ta wynika z różnych metod szacowania populacji wykorzystanych przez badaczy.

Dane dotyczące populacji uzyskane z NFZ wykorzystane w opracowaniu obarczone są dużym błędem, ponieważ zawierają populację wszystkich pacjentów z niedokrwistością zależną od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych (ICD-10 D55.2), w tym niedokrwistość (dziedziczna) hemolityczna niesferocytowa typu II, z niedoboru heksokinazy, z niedoboru kinazy pirogronianowej (PK) oraz z niedoboru izomerazy fosfotriozy.

Liczba osób ze zdiagnozowanym niedoborem kinazy pirogronianowej może być niedoszacowane ze względu na brak specyficznych cech klinicznych i konieczność wykonywania wysokospecjalistycznych badań, które nie są łatwo dostępne w wielu placówkach medycznych.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia do szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji jest obarczone dużym ryzykiem.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Pyrukynd (mitapiwat) u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej (niedoborem PK), przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 – Strategii wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Pyrukynd (mitapiwat). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z niedoborem kinazy pirogronianowej (PKD)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Pyrukynd (mitapiwat)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie z randomizacją (ACTIVATE) oraz 2 badania jednoramienne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa mitapiwatu u osób dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej (ACTIVATE-T oraz Grace 2019). Do badania ACTIVATE oraz Grace 2019 włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi, natomiast w badaniu ACTIVATE-T brali udział wyłącznie pacjenci, którzy regularnie otrzymywali transfuzje krwi. W związku z brakiem dostępu do publikacji badania ACTIVATE-T, w raporcie przedstawiono dane z Raportu EPAR (European Public Assessment Report, EMA/792328/2022).

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
<b>ACTIVATE</b> (NCT03548220)  <u>Źródło finansowania:</u> Agios Pharmaceuticals, Inc.	RCT fazy 3, podwójnie zaślepienie, Wieloośrodkowe – 46 ośrodków w 16 krajach (Brazylia, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone) Randomizacja 1:1 Stratyfikacja według: • średnich przesiewowych stężeń Hb: ○ Hb <85 g/L	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 18 lat • laboratoryjne potwierdzenie niedoboru PK • stężenie Hb ≤ 10,0 g/dl • otrzymywanie regularnych transfuzji (< 4 epizody transfuzji w okr. 12 m-cy od rozp. badania i brak transfuzji w ciągu 3 m-cy w okr. poprzedzającym badanie)	<u>Interwencja:</u> Mitapiwat  W okresie ustalania dawki mitapiwat podawano w początkowej dawce: • I etap 5 mg doustnie dwa razy na dobę, (1-4 tygodni); • II etap 20 mg doustnie dwa razy na dobę (5 -8 tygodni); • III etap 50 mg doustnie dwa razy na dobę 9 – 12 tygodni).	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Odsetek pacjentów z odpowiedzią Hb (wzrost stężenia Hb o ≥1,5 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej) utrzymującą się w min. 2 zaplanowanych ocenach (16., 20. tygodniu i 24 w okresie stałej dawki) <u>Drugorzędowe</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb <math>\geq</math>85 g/L</li> <li>• mutacji genu PKLR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ missense/missense</li> <li>○ missense/nonmissense</li> </ul> </li> </ul> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa mitapiwatu u osób dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy <u>nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi.</u></p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 24 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres ustalania dawki - 12 tyg.</li> <li>• okres stałej dawki - 12 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymywanie doustnie min. 0,8 mg/dz kwasu foliowego przez min 21 dni przed rozpoczęciem badania i jego trakcie</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie narządów</li> <li>• ujemny wyn k testu ciążowego z surowicy</li> <li>• abstynencja seksualna lub stosowanie 2 form antykoncepcji (w tym 1 wysoce skuteczną) od pocz. badania do 28 dni po przyjęciu ost. dawki leku (kobiety) i 90 dni -mężczyźni</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie <i>PKLR</i>;</li> <li>• stan medyczny badanego stwarzający nieakceptowalne ryzyko dla udziału w badaniu i/lub który mógłby zakłócić interpretację wyn ków badania;</li> <li>• splenektomia w okresie ostatnich 12 m-cy lub zabieg zaplanowany w trakcie badania;</li> <li>• kwalifikacja do innego badania klinicznego</li> <li>• równoczesny udział w badaniu NCT02053480 lub rejestrze niedoborów PK;</li> <li>• wcześniejsze leczenie aktywatorem PK;</li> <li>• przebyty przeszczep szp ku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 6 m-cy od podpisania zgody;</li> <li>• przyjmowanie silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4, silnych inhibitorów P-glikoproteiny (P-gp) lub digoksyny jeśli nie przerwano podawania min 5 dni, lub na czas 5 okresów półtrwania podaniem badanego leku;</li> </ul>	<p>W okresie stałej dawki, 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 13 tyg.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany stężenia markerów hemolizy i hematopoezy</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie środków stymulujących hematopoezę oraz sterydów na 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku; alergia na sulfonamidy, AG-348 lub jego substancje pomocnicze;</li> </ul> <p><b>N=80</b> Ramię interwencji n=40 Ramię komparatora n=40</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> 1 (z ramienia placebo: pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem pierwszej dawki placebo).</p>		
<p><b>ACTIVATE-T</b> (NCT03559699)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Agios Pharmaceuticals, Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe – 19 ośrodków w 9 krajach (USA, Kanada, Dania, Francja, Irlandia, Włochy, Holandia, Tajlandia, Wielka Brytania) jednoramienne, otwarte, fazy 3</p> <p>Cele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena skuteczności leczenia mitapiwatem na podstawie zmniejszenia obciążenia transfuzyjnego</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Czas trwania badania:</b> 40 tyg.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tygodnie (od 17 do 40 tygodnia badania)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>laboratoryjne potwierdzenie niedoboru PK;</li> <li>min 6 epizodów transfuzji w okresie 52 tygodni przed podpisaniem zgody;</li> <li>pełna historia transfuzji z 52 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody,</li> <li>otrzymywanie doustnie min. 0,8 mg/dz kwasu foliowego przez min 21 dni przed rozp. badania i jego trakcie;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów;</li> <li>ujemny wyn k testu ciążowego z surowicy;</li> <li>abstynencja seksualna lub stosowanie 2 form antykoncepcji (w tym 1 wysoce skutecznej) od pocz. badania do 28 dni po przyjęciu ost. dawki leku (kobiety) i 90 dni -mężczyźni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie PKLR;</li> <li>stan medyczny badanego stwarzający nieakceptowalne ryzyko dla udziału w badaniu i/lub który mógłby zakłócić interpretację wyn ków</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> AG-348 (mitapiwat)</p> <p>W okresie optymalizacji dawki AG-348 podawano w przez 16 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I etap 5 mg doustnie dwa razy na dobę,</li> <li>II etap 20 mg doustnie dwa razy na dobę</li> <li>III etap 50 mg doustnie dwa razy na dobę.</li> </ul> <p>W okresie ustalonej dawki, 50 mg doustnie dwa razy na dobę przez 24 tygodnie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie ilości transfuzji krwi</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek uczestników wolnych od transfuzji</li> <li>Liczba epizodów transfuzji</li> <li>Roczna liczba jednostek czerwonych krwinek (RBC) przetoczonych w trakcie badania</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
		<p>badania; transfuzje występujące częściej niż raz na 3 tygodnie w ciągu 52 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poddanie splenektomii o okresie 12 m-cy przed lub zabieg zaplanowany w trakcie badania;</li> <li>• równoczesny udział w badaniu NCT02053480 lub Rejestrze Niedoborów PK;</li> <li>• ekspozycja na jakikolwiek badany lek, urządzenie lub procedurę w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego;</li> <li>• przebyty przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy od podpisania świadomej zgody;</li> <li>• przyjmowanie silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4, silnych inhibitorów P-glikoproteiny (P-gp) lub digoksyny jeśli nie przerwano podawania min 5 dni, lub na czas 5 okresów półtrwania podaniem badanego leku;</li> <li>• przyjmowanie środków stymulujących układ krwiotwórczy oraz sterydów na 28 dni przed podaniem badanego leku;</li> <li>• alergia na sulfonamidy, AG-348 lub jego substancje pomocnicze;</li> </ul> <p><b>N=27</b></p>		



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Grace 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Agios Pharmaceuticals, Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe – 14 ośrodków w 6 krajach (Francja, Holandia, Włochy, Wielka Brytania, Kanada, USA)</p> <p>jednoramienne, otwarte, fazy 2</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Potwierdzony niedobór PK w przeszłości;</li> <li>Hb <math>\leq 12,0</math> g/dL u mężczyzn, Hb <math>\leq 11</math> g/dL u kobiet;</li> <li>Niezależność od transfuzji (<math>&lt; 3</math> jednostki czerwonych krwinek przetoczone w ciągu 12 m-cy przed podawania leku i brak transfuzji w ciągu 4 m-cy);</li> <li>w przypadku pacjentów po splenektomii poddanie się zabiegowi min. 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>Stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <math>\leq 2</math>;</li> <li>przyjmownie co najmniej 1 mg kwasu foliowego dziennie w ciągu 21 dni przed badaniem;</li> <li>właściwe funkcjonowanie narządów określone przez ocenę funkcji wątroby, nerek, liczby płytek krwi i krzepnięcia.</li> </ul> <p>Kryteria dla okresu przedłużenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ukończone 24-tyg. leczenie w okresie podstawowym i dobra tolerancja leku;</li> <li>zgoda badacza.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>&gt; 12,0</math> g/dL dla mężczyzn, Hb <math>&gt; 11,0</math> g/dL dla kobiet;</li> <li>rozpoznanie innych wrodzonych lub nabytych zaburzeń krwi;</li> <li>przeciążenie żelazem;</li> <li>przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>kamica żółciowa lub zapalenie pęcherzyka żółciowego;</li> <li>udział w jakimkolwiek innym badaniu oprócz PK Deficiency Natural History Study (NCT02053480);</li> <li>choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca,</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg mitapiwatu (n=27)</li> <li>300 mg mitapiwatu (n=25)</li> </ul> <p>dwa razy dziennie przez 24-tygodniowy okres podstawowy</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany stężenia hemoglobiny</li> <li>zmiany stężenia markerów hemolizy.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
		aktywne zakażenie, sepsa po splenektomii, zapalenie wątroby typu B lub C, zakażenie wirusem HIV, cukrzyca, pierwotny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy lub raka piersi); <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• stężenie bilirubiny w surowicy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• przyjmowanie silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A4 w ciągu 5 dni podaniem leku lub jego induktorów w ciągu 28 dni przed podaniem leku; digoksyny lub inhibitorów transportera glikoproteiny P w ciągu 5 dni przed podaniem badanego leku;</li> <li>• alergia na sulfonamidy.</li> </ul> <b>N=52</b>		

Skróty: PK – kinaza pirogranianowa, Hb – hemoglobina, RBC – krwinki czerwone (ang. Red Blood Cells)

### 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzykresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mitapivat in Pediatric Participants With Pyruvate Kinase Deficiency (PKD) Who Are Not Regularly Transfused, Followed by a 5-Year Extension Period (ACTIVATE-Kids)	1	Rekrutacja	Mitapivat / placebo	06.06.2022	-	10.2024*	30*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzykresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	(NCT05175105)									
Nie	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mitapivat in Pediatric Participants With Pyruvate Kinase Deficiency (PKD) Who Are Regularly Transfused, Followed by a 5-Year Extension Period (ACTIVATE-KidsT) (NCT05144256)	3	Rekrutacja	Mitapivat / placebo	08.06.2022	-	01.11.2024*	45*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-
Nie	Extension Study of AG-348 in Adult Participants With Pyruvate Kinase Deficiency Previously Enrolled in AG-348-006 or AG348-C-007 (NCT03853798)	3	Aktywne, brak rekrutacji	AG-348	21.03.2019	-	11.2024*	90*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-
Nie	Pyruvate Kinase Deficiency Global Longitudinal Registry Substudy of Protocol AG348-C-008 (NCT04995315)	-	Rekrutacja	AG-348	02.07.2021	-	30.12.2023	33*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-
Nie	Pyruvate Kinase (PK) Deficiency Global Longitudinal Registry: Patient-Reported Outcomes	-	Rekrutacja	AG-348	02.07.2021	-	01.08.2025	75*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzykresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	(PRO) (PKD) (NCT04964323)									
Nie	Pyruvate Kinase Deficiency Global Longitudinal Registry (PEAK Registry) (NCT03481738)	-	Rekrutacja	AG-348	23.04.2018		31.05.2027	500*	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	-

\*dane szacunkowe

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Roctavian (mitapiwat) w rejestrze National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) odnaleziono 25 badań, z czego 6 aktywnych (3 fazy III oraz 3 badania obserwacyjne) mające na celu obserwację pacjentów w trakcie długookresowego stosowania mitapiwatu. Badania dotyczą populacji objętej przedmiotowym wskazaniem oraz populacji pediatrycznej (badania ACTIVATE-Kids i ACTIVATE-KidsT)

## 5.4. Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

**Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – ACTIVATE.**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

**Tabela 12. Ocena jakości badania wg NICE – Grace 2019.**

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Przeprowadzono ocenę jakości badania ACTIVATE z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych oraz narzędzie NICE dla badania jednoramiennego Grace 2019. W badaniu RCT ryzyko błędu systematycznego oceniono na pewne zastrzeżenia, 4 z 5 domen oceniono na ryzyko błędu niskie natomiast 1 domena została oceniona z pewnymi zastrzeżeniami, ze względu na brak informacji na temat czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji. Jakość badania Grace 2019 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych i uzyskało 7 z 8 możliwych punktów. Ograniczeniem badania był brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania. W związku z brakiem dostępu do publikacji badania ACTIVATE-T nie przeprowadzono oceny jakości badania (przedstawione w raporcie dane dotyczące badania pochodzą z Raportu EPAR dotyczącego leku Pyrukynd (European Public Assessment Report, EMA/792328/2022).

### 5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu RCT jako komparator przyjęto placebo.

Obecnie nie ma standardowego leczenia chorych z niedoborem PK. Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych jest jedyną opcją wyleczenia, ale wiąże się z wysokim odsetkiem śmiertelności i powikłań. Zaleca się transfuzje krwi. Zazwyczaj u chorych prowadzone jest leczenie objawowe dostosowane do specyficznych objawów pacjenta.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Ocena skuteczności mitapiwatu w ramach RCT ACTIVATE została przeprowadzona z wykorzystaniem zastępczych punktów końcowych:

- 
- odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 1,5$  g/dl;
  - zmiana stężenia markerów hemolizy i hemopoezy;

Wyniki jednoramiennego badania ACTIVATE-T pozwalają na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych (zmniejszenie ilości transfuzji krwi).

W badaniu jednoramiennym Grace 2019 zdefiniowano następujące punkty końcowe:

- surogatowe:
  - zmiany stężenia hemoglobiny;
  - zmiany stężenia markerów hemolizy.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Ograniczeniem badania ACTIVATE:

- Ograniczona reprezentatywność badanej populacji ze względu na restrykcje w doborze pacjentów związane z genotypem w genie PKLR (kryteria wykluczenia - homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie *PKLR*).
- Wielkość próby włączonej do RCT (80 osób, w tym 40 w ramieniu interwencji);
- do RCT włączono pacjentów o różnym nasileniu choroby; brak analiz w podgrupach w zależności od typu mutacji (*missense/missense*, *missense/non-missense*, *non-missense/non-missense*) - niektóre mutacje zmiany sensu wiążą się z wyraźną niestabilnością białka lub brakiem aktywności funkcjonalnej, inne warianty non-missense mogą nie mieć istotnego wpływu na strukturę białka; brak oceny związku między genotypem a fenotypem w niedoborze PK;
- Brak utajnienia kodu randomizacji przed uczestnikiem, badaczem i personelem medycznym w fazie *extension* badania i po ocenie w 24 tygodniu;
- Ocena skuteczności w populacji pacjentów, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi możliwa z wykorzystaniem surogatowych punktów końcowych (RCT ACTIVATE oraz Grace 2019);
- Ocena skuteczności dla klinicznie istotnych punktów końcowych (zmniejszenie liczby przetoczeń krwi, liczba przetoczonych jednostek RBC) możliwa wyłącznie na podstawie danych badania ACTIVATE-T (badanie jednoramienne) przeprowadzonego z udziałem populacji pacjentów regularnie otrzymujących transfuzje krwi;
- Okres obserwacji nie pozwala na identyfikację rzadkich, ciężkich zdarzeń niepożądanych (24 tygodnie);
- Zidentyfikowano istotne różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do RCT - poziom LDH w ramieniu Mitapivat  $348 \pm 276,0$  U/litr oraz w ramieniu placebo  $260 \pm 140,2$  u/litr;
- Odnotowano niższy odsetek pacjentów poddanych wcześniejszej terapii chelatującej w ramieniu mitapivat (12,5%) w porównaniu z ramieniem placebo (25,0%).
- Zgłoszone wyniki dotyczące HRQoL i poprawy objawów niedokrwistości nie są klinicznie istotne (wg EPAR) i są uważane za eksploracyjne, biorąc pod uwagę brak walidacji PRO (PKDD i PKDIA) przed badaniem ACTIVATE.
- Dostępne dane wydają się być niewystarczające do oceny korzyści klinicznych z zastosowania terapii u pacjentów, którzy nie otrzymują regularnych transfuzji.
- Nieznany długoterminowy wpływ terapii na wystąpienie kamicy żółciowej, dysfunkcji endokrynologicznych, owrzodzeń podudzi i osteopenii, pozaszpikowej hematopoezy i nadciśnienia płucnego.

Ograniczenia badań jednoramiennych

- 
- Badanie Grace 2019 - 25 z 52 pacjentów otrzymało zwiększoną dawkę 300 mg produktu leczniczego mitapiwat (przekraczającą dawkę maksymalną określoną w ChPL – 50 mg).

#### *5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania*

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań ACTIVATE oraz Grace 2019 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. W obu badaniach brak również danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii mitapiwatem.

### **5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego**

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT podwójnie zaślepione i 2 badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mitapiwatu u osób dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej

Przeprowadzono ocenę jakości badania ACTIVATE z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych oraz narzędzia NICE dla badania jednoramiennego Grace 2019. W badaniu RCT ryzyko błędu systematycznego oceniono na pewne zastrzeżenia, natomiast dla badanie jednoramienne oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. W związku z brakiem dostępu do publikacji badania ACTIVATE-T nie przeprowadzono oceny jakości tego badania a wyniki przedstawione w dalszej części raportu pochodzą z EPAR.

## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu ACTIVATE charakterystyka wyjściowa pacjentów była zrównoważona między grupami pacjentów otrzymujących mitapiwat i placebo. Średni poziom hemoglobiny wynosił  $8,6 \pm 1,0$  g na decylitr w grupie mitapiwatu i  $8,5 \pm 0,8$  g na decylitr w grupie placebo. Co najmniej 70% pacjentów w obu grupach przeszło wcześniej splenektomię, cholecystektomię lub oba zabiegi. W grupie placebo więcej pacjentów otrzymało chelatację w ciągu ostatnich 12 miesięcy (25% vs. 12%). Pacjenci w obu grupach mieli podwyższony poziom ferrytyny, a ponad 50% pacjentów miało zmniejszoną gęstość mineralną kości, na co wskazuje wynik T mniejszy niż -1,0.

**Tabela 13. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badania ACTIVATE.**

Charakterystyka	Mitapiwat (N=40)	Placebo (N=40)
Średni wiek (zakres)	36 (18–70)	37 (19–78)
<b>Płeć – n (%)</b>		
Mężczyzna	16 (40)	16 (40)
Kobieta	24 (60)	24 (60)
Stężenie hemoglobiny — g/dl	$8,6 \pm 1,0$	$8,5 \pm 0,8$
Poziom ferrytyny — $\mu\text{g/litr}$	$747,9 \pm 1116,2$	$688,0 \pm 605,2$
Poziom bilirubiny pośredniej — $\mu\text{mol/litr}$	$81,8 \pm 61,3$	$89,1 \pm 61,8$
Poziom LDH — U/litr	$348 \pm 276,0$	$260 \pm 140,2$
Poziom haptoglobiny — g/litr	$0,08 \pm 0,1$	$0,08 \pm 0,1$
Retikulocyty — %	$37,1 \pm 24,1$	$40,1 \pm 22,2$
<b>Poprzednie leczenie — n (%)</b>		
Transfuzje (RBC) 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania		
0	29 (72)	30 (75)
1	8 (20)	7 (18)
2	0	1 (2)
3	3 (8)	1 (2)
$\geq 4$	0	1 (2)
Splenektomia	28 (70)	30 (75)
<b>Kategoria mutacji PKLR</b>		
Missense/missense	28 (70)	27 (68)
Missense/non-missense	12 (30)	13 (32)

LDH - dehydrogenaza mleczanowa.

### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

**Tabela 14. Istotność wyniku badania pierwotnego.**

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

#### 6.1.1. Analiza skuteczności w badaniu RCT

Badanie ACTIVATE obejmowało dorosłych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi. Średni wiek uczestników badania był bardzo zbliżony, w ramieniu interwencji wynosił 36 lat (zakres: 18-70 lat) natomiast w grupie placebo 37 lat (19-78). Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej.



**Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej,**

Wyjściowa charakterystyka choroby	Mitapivat N = 40	Placebo N = 40
	Mean ± SD	
Hemoglobina (g/l)	8.6 ± 0.99	8.5 ± 0.85
Markery hemolizy		
Bilirubina pośrednia (µmol/L)	81.8 ± 61.32	89.1 ± 61.79
Retikulocyty (frakcja 1)	0.37 ± 0.241	0.40 ± 0.222
LDH (U/L)	348 ± 276.0	260 ± 140.2
Haptoglobina (g/L)	0.08 ± 0.107	0.08 ± 0.138

LDH - dehydrogenaza mleczanowa

**Odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 1,5$  g/dL**

W ramieniu interwencji u 16 na 40 pacjentów zaobserwowano wzrost poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,5 g/dL. Odpowiedź ta utrzymywała się podczas dwóch lub więcej zaplanowanych ocen (w 16, 20 i 24 tygodniu) w okresie stałej dawki bez przetoczeń krwi. W grupie placebo u żadnego z 40 pacjentów nie zaobserwowano wzrostu poziomu hemoglobiny. Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemoglobiny był istotnie wyższy w grupie mitapivatu niż w grupie placebo (40% w porównaniu z 0%). Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu poziomu hemoglobiny jest 33 razy większe w grupie mitapivatu, niż w grupie placebo.

**Tabela 16. Odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 1,5$  g/dL.**

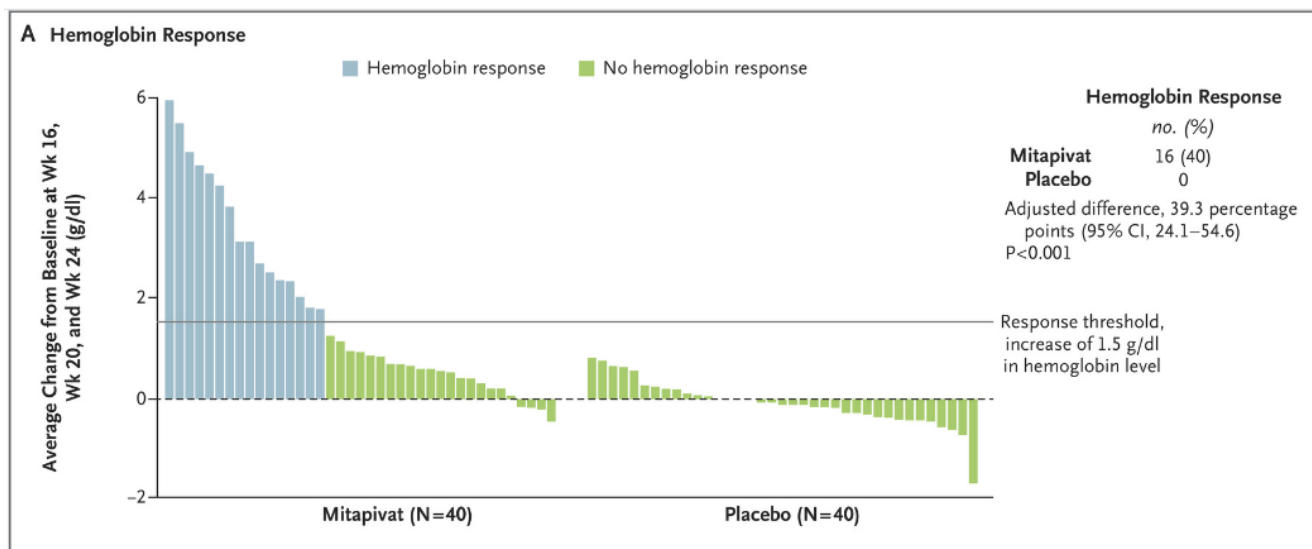
Okres obserwacji (tyg.)	Pyrukynd <sup>1</sup> N=40	Placebo <sup>1</sup> N=40	Różnica <sup>1</sup>		RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
	n (%)	n (%)	Skorygowana różnica <sup>2</sup>	wartość p	wartość p	
24	16 (40%)	0	(CI 95%)	<0,0001	33 (2,05; 531,92);	3 ( 2; 5)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności, Hb – hemoglobina.

<sup>1</sup> Wszystkie wartości p są dwustronne.

<sup>2</sup> Różnica skorygowana o czynniki stratyfikacji w randomizacji.

\* obliczenia własne Agencji



**Rysunek 3. Zmiany poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej.**

Źródło: Al-Samkari H, Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1432-1442; doi: 10.1056/NEJMoa2116634.

## Zmiany stężenia markerów hemolizy i hemopozy

Wyniki dla wszystkich parametrów stanowiących drugorzędowe punkty końcowe wskazywały wyższość interwencji nad placebo. W odniesieniu do kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (średnia zmiana poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowych w 16, 20 i 24 tygodniu), pacjenci, którzy otrzymywali mitapiwat, mieli znacznie większą odpowiedź niż ci, którzy otrzymywali placebo (średnia zmiana najmniejszych kwadratów w poziom hemoglobiny od wartości początkowej, 1,7 g/dL [95% CI, 1,3; 2,1] w porównaniu z -0,1 g/dL [95% CI, -0,6; 0,3]; średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów, 1,8 g/dL [95% CI, 1,2; 2,4];  $p < 0,001$ ). Pacjenci, którzy otrzymywali mitapiwat, wykazywali również większą odpowiedź niż ci, którzy otrzymywali placebo, w odniesieniu do dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym średniej zmian w stosunku do wartości wyjściowych w markerach hemolizy (stężenia bilirubiny pośredniej, LDH i haptoglobiny) i czynności krwiotwórczej szpiku (procent retikulocytów).

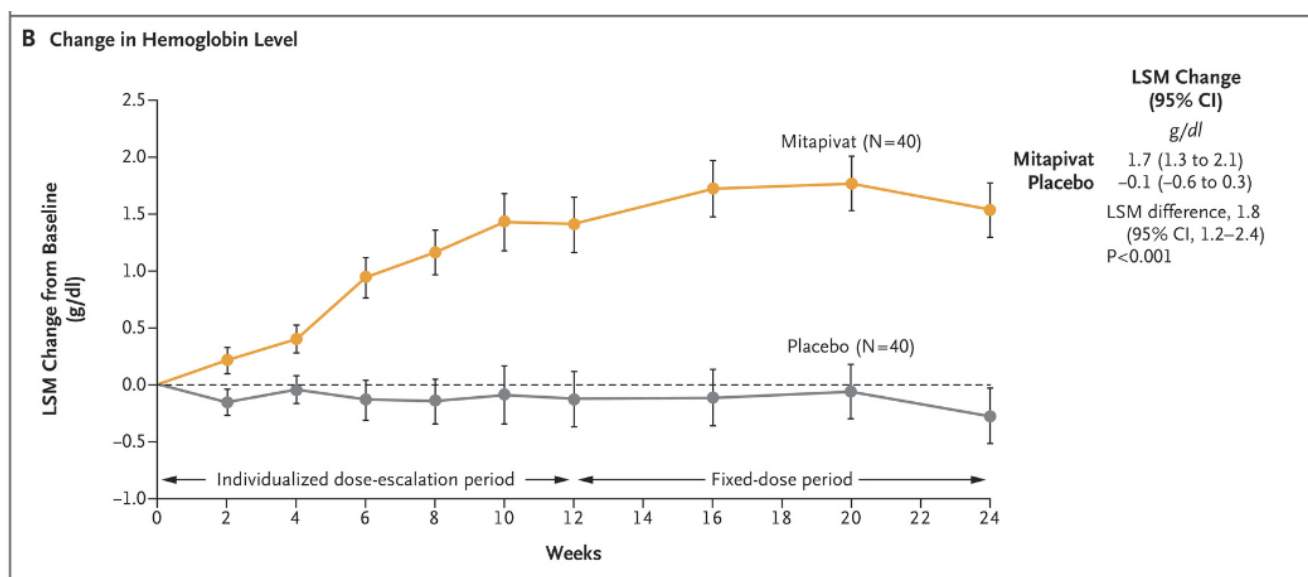
Tabela 17. Zmiany stężenia markerów hemolizy i hemopozy.

Parametr*	Okres obserwacji	Pyrukynd <sup>1</sup> N=40	Placebo <sup>1</sup> N=40	Różnica <sup>1</sup>	
	(tyg.)	średnia różnica LS CI 95%	średnia różnica LS CI 95%	średnia różnica LS (CI 95%)	wartość p
Hemoglobina g/dl)	24	1,673 (1,260; 2,086)	-0,148 (-0,563; 0,267)	1,821 (1,241; 2,401)	<0,0001
Bilirubina pośrednia (μmol/l)	24	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	<0,0001
Retikulocyty (frakcja 1)	24	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/l)	24	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobina (g/l)	24	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI – przedział ufności, Hb – hemoglobina, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, LS – metoda najmniejszych kwadratów

\*Drugorzędowe punkty końcowe obejmują średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w 16., 20. i 24. tygodniu dla Hb, bilirubiny pośredniej, retikulocytów, LDH i haptoglobiny.

<sup>1</sup> Wszystkie wartości p są dwustronne.



Rysunek 4. Zmiany w stosunku do linii podstawowej w poziomie hemoglobiny.

Źródło: Al-Samkari H, Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1432-1442; doi: 10.1056/NEJMoa2116634.

### 6.1.2. Analiza skuteczności w badaniach jednoramiennych

Badanie ACTIVATE-T obejmowało dorosłych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy otrzymywali regularnie przetoczenia krwi. W związku z brakiem dostępu do publikacji zawierającej wyniki badania ACTIVATE-T, przedstawione dane pochodzą z Raportu EPAR dotyczącego leku Pyrukynd (European Public Assessment Report, European Medicines Agency, EMA/792328/2022). Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

#### **Zmniejszenie ilości transfuzji krwi**

W badaniu ACTIVATE-T 10 (37%) spośród 27 pacjentów uzyskało zmniejszenie liczby przetoczeń, a 6 (22,2%) pacjentów nie wymagało przetoczeń krwi. Żaden z sześciu (22,2%) pacjentów bez przetoczeń krwi w badaniu ACTIVATE-T nie wymagał przetoczeń krwi długoterminowym badaniu uzupełniającym. Mediana czasu trwania odpowiedzi u 6 pacjentów wyniosła 17,0 miesięcy (zakres od 11,5+ do 21,8+ miesiące).

**Tabela 18. Wyniki dotyczące ilości transfuzji u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (ACTIVATE-T)**

	Populacja - N	Liczba pacjentów - n (CI 95%)	Odsetek pacjentów - %
Zmniejszenie liczby przetoczeń	27	10	37,0 (19,4; 57,6)
Brak przetoczeń krwi	27	6	22,2 (8,6; 42,3)

Źródło : Pyrykund, Assessment report, European Medicines Agency, EMA/792328/2022, 15.08.2022

#### **Liczba przetoczonych jednostek RBC**

W badaniu ACTIVATE-T 23 z 27 pacjentów (85,2%) uzyskało zmniejszenie liczby jednostek RBC w stosunku do wartości wyjściowej. Największą grupę (10 osób – 37%) stanowią pacjenci, u których liczba jednostek RBC zmniejszyła się o ponad 50% stosunku do wartości wyjściowej.

**Tabela 19. Liczba przetoczonych jednostek RBC (badanie ACTIVATE-T)**

Zmniejszenie liczby jednostek RBC w stosunku do wartości wyjściowej*	Populacja - N	Liczba pacjentów - n	Odsetek pacjentów - %
< 0	27	4	14,8
≥ 0 do < 20%	27	9	33,3
≥ 20% do < 33%	27	3	11,1
≥ 33% do < 50%	27	1	3,7
≥ 50%	27	10	37,0

\* całkowita liczba jednostek krwinek czerwonych przetoczonych w ciągu 52 tyg. przed rozpoczęciem badania, standaryzowana do 24 tygodni.  
Źródło: Pyrykund, Assessment report, European Medicines Agency, EMA/792328/2022, 15.08.2022

Badanie jednoramienne Grace 2019 obejmowało dorosłych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi. Średni wiek uczestników badania wynosił 34 lata (zakres: 18-61 lat). Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

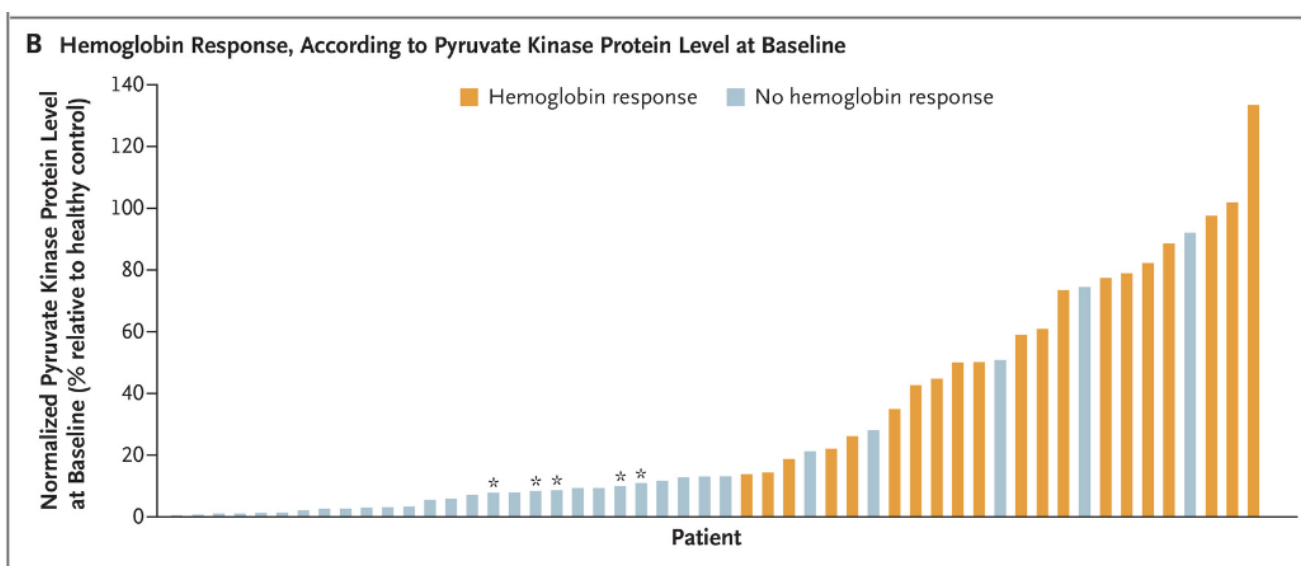
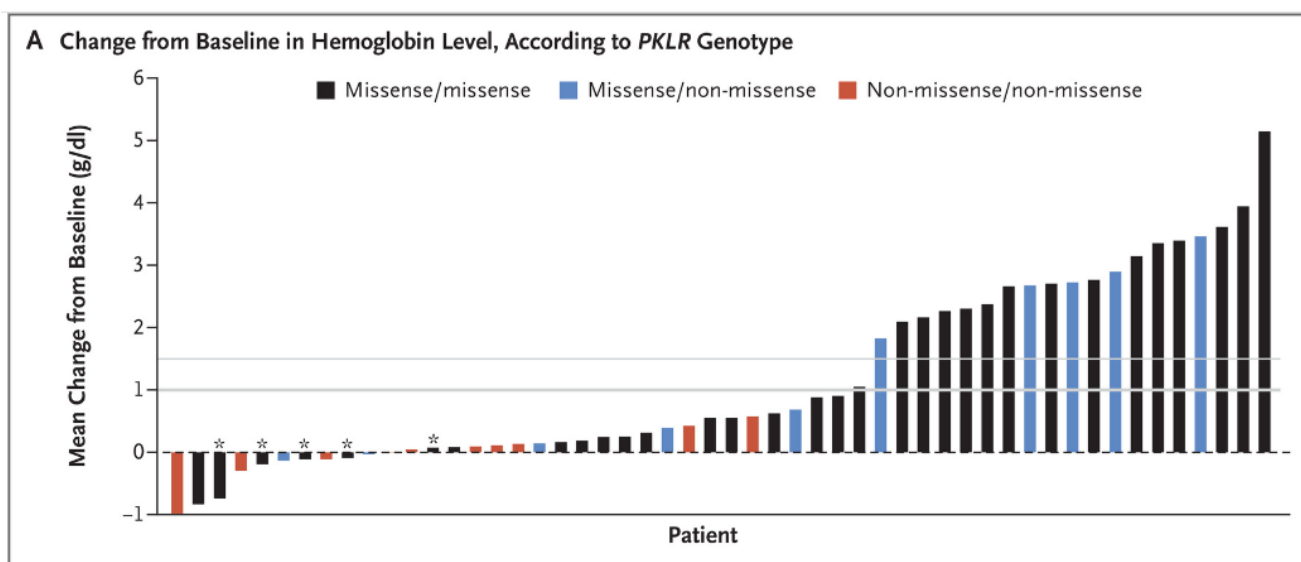
#### **Zmiany stężenia hemoglobiny**

W badaniu Grace 26 (50%) z 52 pacjentów uzyskało wzrost stężenia hemoglobiny o więcej niż 1,0 g/dl. Średni maksymalny wzrost poziomu hemoglobiny dla tej grupy wynosił 3,4 g/dl (zakres: 1,1 – 5,8 g/dl). Mediana czasu do pierwszego zaobserwowanego wzrostu poziomu hemoglobiny o więcej niż 1,0 g/dl wynosiła 10 dni (zakres, 7 – 187 dni). Odpowiedź na hemoglobinę utrzymywała się u 19 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w fazie przedłużenia przez min. 21,6 miesięcy terapii.

Tabela 20. Zmiana stężenia hemoglobiny w podziale na grupy otrzymujące różne dawki w okresie podstawowym (24 tyg.)

Maksymalna zmiana stężenia hemoglobiny	Ogółem N=52	Dawka 50 mg n=27	Dawka 300 mg n=25
	n (%)		
≤1.0 g/dl	26 (50)	14 (51.9)	12 (48.0)
>1.0 g/dl*	<b>26 (50)</b>	<b>13 (48.1)</b>	<b>13 (52.0)</b>
>1.0 to <1.5 g /dl	3 (5.8)	3 (11.1)	0
≥1.5 to <2.0 g/dl	2 (3.8)	1 (3.7)	1 (4.0)
≥2.0 g/dl	21 (40.4)	9 (33.3)	12 (48.0)

\* Wśród pacjentów, u których maksymalny wzrost hemoglobiny w porównaniu z wartością wyjściową wynosił > 1,0 g/dl, średni maksymalny wzrost wyniósł 3,4 g/dl (zakres, 1,1-5,8 g/dl).



**Rysunek 5. Zmiana stężenia hemoglobiny w zależności od genotypu PKLR (wykres A) oraz odpowiedź hemoglobiny w odniesieniu do poziomu wyjściowego białka kinazy pirogronianowej (wykres B).**

Źródło: Grace RF, Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):933-944; doi: 10.1056/NEJMoa1902678.

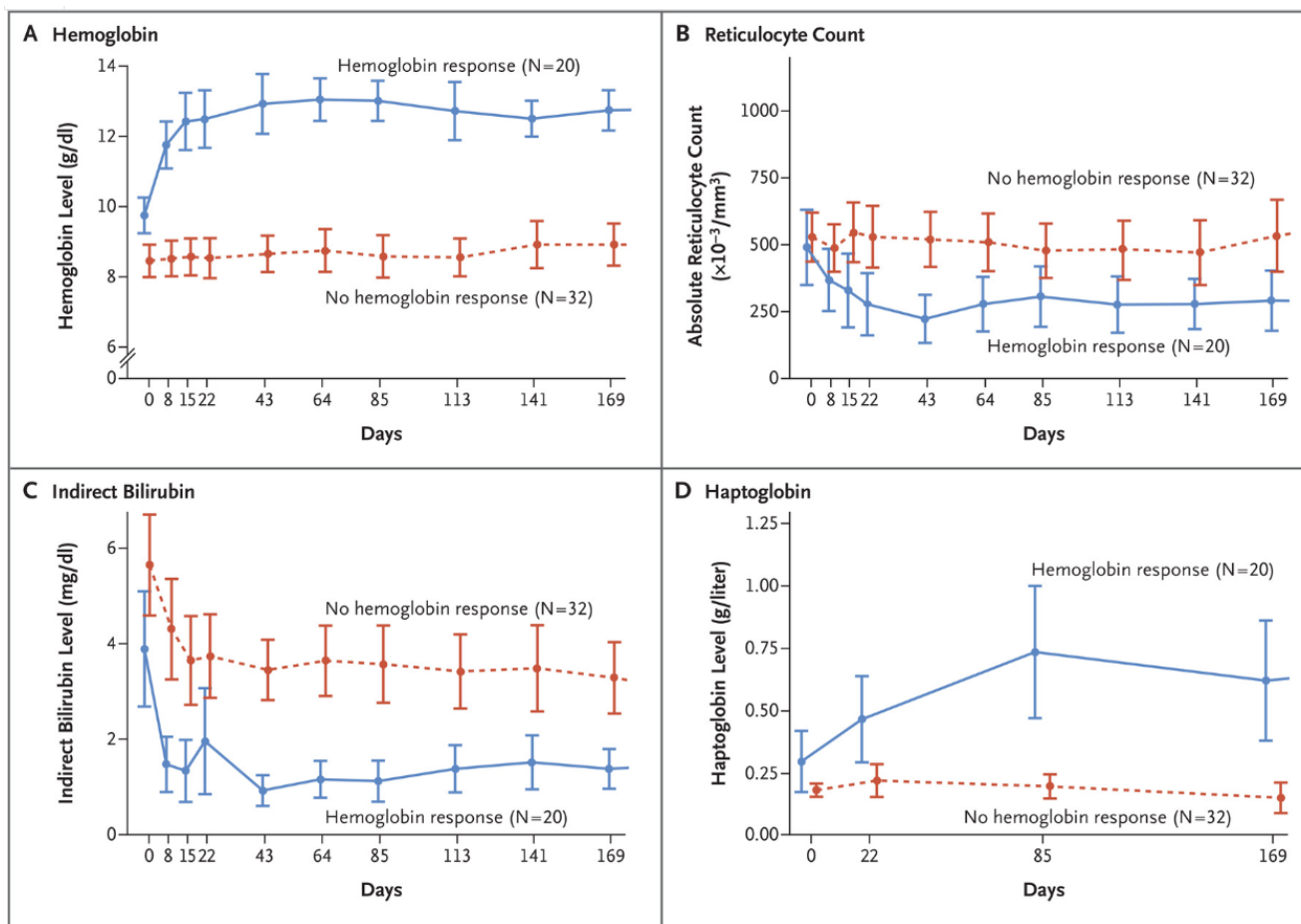
**Zmiany stężenia markerów hemolizy.**

U pacjentów z odpowiedzią na hemoglobinę odpowiednie kierunkowe zmiany innych wskaźników aktywności klinicznej w czasie (np. bezwzględna liczba retikulocytów, bilirubina pośrednia, dehydrogenaza mleczanowa i haptoglobina) dostarczają dodatkowych dowodów na zmniejszoną hemolizę, zmiany, które są zgodne z oczekiwanym mechanizmem działania mitapiwatu. Zmniejszone poziomy bilirubiny pośredniej sugerują niezależny wpływ mitapiwatu na metabolizm bilirubiny.

**Tabela 21. Markery hemolizy u osób reagujących na hemoglobinę**

Parametr	Okres obserwacji	Wartość bazowa	Zmiana do wartości bazowej
	Tyg.	Mediana (zakres) [liczba ocenianych pacjentów]	
Poziom Hemoglobiny — g/dl			
Pacjenci odpowiadający na leczenie (n=20)*	24	9.7 (7.9–12.3) [n=20]	12.4 (11.1–15.0) [n=18]
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie (n=32)	24	8.1 (6.5–12.0) [n=32]	8.6 (6.6–13.1) [n=29]
Bezwzględna liczba retikulocytów — ×109/l			
Pacjenci odpowiadający na leczenie (n=20)*	24	399 (160–1120) [n=20]	232 (60–835) [n=18]
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie (n=32)	24	518 (132–1113) [n=32]	491 (77–1334) [n=28]
Poziom bilirubiny pośredniej — mg/dl			
Pacjenci odpowiadający na leczenie (n=20)*	24	2.8 (1.5–9.7) [n=20]	1.3 (0.30–3.7) [n=19]
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie (n=32)	24	4.8 (1.9–14.1) [n=32]	2.5 (0.8–7.2) [n=27]
Poziom haptoglobiny — g/l			
Pacjenci odpowiadający na leczenie (n=20)*	24	0.2 (0.0–1.0) [n=20]	0.7 (0.0–1.8) [n=17]
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie (n=32)	24	0.2 (0.0–0.4) [n=29]	0.2 (0.0–0.7) [n=27]

\* Pacjenci odpowiadający na leczenie definiowani są jako osoby, które osiągnęły wzrost hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o > 1,0 g/dl w > 50% ocen w okresie podstawowym. Średni czas do pierwszego wzrostu stężenia Hb o > 1,0 g/dl wynosił 10 dni.



**Rysunek 6. Pomiary hematologiczne u pacjentów z i bez odpowiedzi na hemoglobinę.**

Źródło: Grace RF, Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):933-944; doi: 10.1056/NEJMoa1902678.

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

W badaniu ACTIVATE zdarzenia niepożądane zgłoszono u 35 z 40 pacjentów (88%), którzy otrzymywali mitapiwat oraz u 35 z 39 pacjentów (90%), którzy otrzymywali placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencji były nudności (u 7 pacjentów [18%]) i ból głowy (u 6 pacjentów [15%]). Częstość występowania tych zdarzeń była podobna lub mniejsza niż w grupie placebo (odpowiednio u 9 pacjentów [23%] i 13 pacjentów [33%]). Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 10 pacjentów (25%) w grupie mitapiwatu i u 5 pacjentów (13%) w grupie placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego w grupie interwencji były hipertriglicydemia i nadciśnienie (oba zdarzenia wystąpiły u 2 pacjentów [5%]).

U 4 pacjentów z grupy mitapiwatu wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (zapalenie żołądka i jelit, migotanie przedsionków, złamanie żeber i ból mięśniowo-szkieletowy). W grupie placebo 2 pacjentów miało poważne zdarzenia niepożądane (zakażenie metapneumowirusem i ostre zapalenie trzustki). W grupie interwencji żadne zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do zmniejszenia dawki leku, przerwania leczenia lub zgonu pacjenta. U 2 pacjentów, którzy otrzymywali placebo, przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 22 Zdarzenia niepożądane w badaniu ACTIVATE.**

Zdarzenia niepożądane	Mitapiwat n (%) (n=40)	Placebo n (%) (n=39)	Współczynnik RR (95% CI)	Wartość p	NNT
Wszystkie zdarzenia niepożądane	35 (88)	35 (90)	0,98 (0,83;1,14)	p=0,754 ns	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	23 (58)	14 (36)	1,6 (0,97; 2,63)	p=0,063 ns	-
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3	10 (25)	5 (13)	1,95 (0,73;5,19)	p=0,181 ns	-
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem	3 (8)	0	6,83 (0,36;128,02)	p=0,199 ns	-
Poważne zdarzenia niepożądane	4 (10)	2 (5)	1,95 (0,38;10,04)	p=0,425 ns	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki mitapiwatu lub placebo	0	0	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania mitapiwatu lub placebo	0	2 (5)	0,2 (0,01; 3,94)	p=0,286 ns	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia mitapiwatu lub placebo	0	0	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	0	0	-	-	-
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane</b>					
<b>Wszystkie zdarzenia</b>					
Dowolny stopień	35 (88)	35 (90)	0,98 (0,83; 1,14)	p=0,754 ns	-
Stopień ≥ 3	10 (25)	5 (13)	1,95 (0,73; 5,19)	p=0,181 ns	-
<b>Mdłości</b>					
Dowolny stopień	7 (18)	9 (23)	0,76 (0,31; 1,84)	p=0,54 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Ból głowy</b>					
Dowolny stopień	6 (15)	13 (33)	0,45 (0,19; 1,06)	p=0,069 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Zapalenie nosogardła</b>					
Dowolny stopień	5 (12)	6 (15)	0,81 (0,27; 2,45)	p=0,712 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Zmęczenie</b>					
Dowolny stopień	5 (12)	4 (10)	1,22 (0,35; 4,21)	p=0,754 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Ból pleców</b>					
Dowolny stopień	5 (12)	3 (8)	1,63 (0,42; 6,34)	p=0,485 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Biegunka</b>					
Dowolny stopień	4 (10)	7 (18)	0,56 (0,18; 1,75)	p=0,317 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Zawroty głowy</b>					

Dowolny stopień	4 (10)	3 (8)	1,3 (0,31; 5,43)	p=0,719 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Ból brzucha</b>					
Dowolny stopień	4 (10)	2 (5)	1,95 (0,38; 10,04)	p=0,425 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Ból stawów</b>					
Dowolny stopień	4 (10)	2 (5)	1,95 (0,38; 10,04)	p=0,425 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Hipertriglicerydemia</b>					
Dowolny stopień	3 (8)	0	6,83 (0,36; 128,02)	p=0,199 ns	-
Stopień ≥ 3	2 (5)	0	4,88 (0,24; 98,47)	p=0,301 ns	-
<b>Duszność</b>					
Dowolny stopień	3 (8)	4 (10)	0,73 (0,17; 3,06)	p=0,668 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Nadciśnienie</b>					
Dowolny stopień	2 (5)	0	4,88 (0,24; 98,47)	p=0,301 ns	-
Stopień ≥ 3	2 (5)	0	4,88 (0,24; 98,47)	p=0,301 ns	-
<b>Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej</b>					
Dowolny stopień	1 (2)	6 (15)	0,16 (0,02; 1,29)	p=0,085 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Trudności z zaśnieciem</b>					
Dowolny stopień	1 (2)	4 (10)	0,24 (0,03; 2,09)	p=0,197 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>					
Dowolny stopień	0	4 (10)	0,11 (0,01; 1,95)	p=0,132 ns	-
Stopień ≥ 3	0	0	-	-	-
<b>Anemia</b>					
Dowolny stopień	0	2 (5)	0,2 (0,01; 3,94)	p=0,286 ns	-
Stopień ≥ 3	0	2 (5)	0,2 (0,01; 3,94)	p=0,286 ns	-

Źródło: Grace RF, Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):933-944; doi: 10.1056/NEJMoa1902678.

W badaniu Grace 2019 zdarzenia niepożądane zgłoszono u 51 z 52 pacjentów (98%), niezależnie od tego jaką dawkę mitapiwatu otrzymywali. W grupie z dawką 50 mg zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26 z 27 uczestników (96%) natomiast w grupie z dawką 300 g co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zostało zgłoszone przez wszystkich uczestników. W badaniu ACTIVATE-T zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24 z 27 pacjentów (88,9%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, bezsenność i mdłości. Zdarzenia te występowały zazwyczaj w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępowały w ciągu 7 dni (92% epizodów bólu głowy i 47% epizodów bezsenności ustąpiło w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia). Najczęstsze poważne zdarzenia niepożądane tj. niedokrwistość hemolityczna i zapalenie gardła wystąpiły u 2 pacjentów (4%).

**Tabela 23 Zdarzenia niepożądane w badaniach jednoramiennych.**



Zdarzenia niepożądane	Grace 2019			ACTIVATE-T
	Mitapiwat, 50 mg (N=27)	Mitapiwat, 300 mg (N=25)	Wszyscy pacjenci (N=52)	N=27
<b>Czas obserwacji 24 tyg.</b>				
<b>Podsumowanie zdarzeń niepożądanych — liczba pacjentów (%)</b>				
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	26 (96)	25 (100)	51 (98)	24(88,9)
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia	4 (15)	7 (28)	11 (21)	4(14,8)
Stopień 3	3 (11)	6 (24)	9 (17)	-
Stopień 4	1 (4)	1 (4)	2 (4)	-
Co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane	5 (19)	3 (12)	8 (15)	2(7,4)
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (7)	2 (8)	4 (8)	0
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane — liczba pacjentów (%)</b>				
Ból głowy	9 (33)	14 (56)	23 (44)	10 (37,0)
Bezsenność	5 (19)	16 (64)	21 (40)	1 (3,7)
Mdłości	10 (37)	10 (40)	20 (38)	5 (18,5)
Zapalenie nosogardła	7 (26)	2 (8)	9 (17)	3 (11,1)
Uderzenia gorąca	2 (7)	7 (28)	9 (17)	1 (3,7)
Ból stawów	5 (19)	3 (12)	8 (15)	0
Zmęczenie	4 (15)	4 (16)	8 (15)	5 (18,5)
Wymioty	2 (7)	5 (20)	7 (13)	4 (14,8)
Biegunka	3 (11)	3 (12)	6 (12)	2 (7,4)
Objawy grypopodobne	6 (22)	1 (4)	7 (13)	1 (3,7)
Kaszel	4 (15)	4 (16)	8 (15)	0
Zawroty głowy	5 (19)	2 (8)	7 (13)	1 (3,7)
Ból gardła	3 (11)	4 (16)	7 (13)	2 (7,4)
Gorączka	1 (4)	5 (20)	6 (12)	0
<b>Poważne zdarzenia niepożądane — liczba zdarzeń (%)</b>				
Zapalenie gardła	1 (4)	1 (4)	2 (4)	-
Niedokrwistość hemolityczna	1 (4)	1 (4)	2 (4)	-
Kamica żółciowa	1 (4)	0	1 (2)	-
Hemoliza	0	1 (4)	1 (2)	-
Hipertriglicydemia	0	1 (4)	1 (2)	-
Objawy grypopodobne	1 (4)	0	1 (2)	-
Osteoporoza	1 (4)	0	1 (2)	-

Źródło: Grace RF, Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):933-944; doi: 10.1056/NEJMoa1902678.; Pyrykund, Assessment report, European Medicines Agency, EMA/792328/2022, 15.08.2022

### Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku stosowaniu leku Pyrukynd (mitapiwat):

---

*Bardzo często* ( $\geq 1/10$ ): bezsenność, nudności oraz zmniejszona aktywność estronu u mężczyzn potwierdzona w badaniach diagnostycznych.

*Często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): uderzenia gorąca oraz zwiększona aktywność testosteronu i zmniejszona estradiolu we krwi u mężczyzn.

Nagle przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Pyrukynd może prowadzić do ostrej hemolizy.

### **Komunikaty bezpieczeństwa**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Pyrykund (mitapiwat), w dniu 06.02.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

### **WNIOSKI:**

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu systematycznego po zastosowaniu mitapiwatu większość pacjentów zgłosiła zdarzenia niepożądane. W badaniu ACTIVATE - 35 z 40 (88%) pacjentów, w badaniu Grace 2019 - 51 z 52 (98%) pacjentów a w badaniu ACTIVATE-T - 24 z 27 (89%) pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, ból głowy oraz bezsenność, które występowały zazwyczaj w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępowały w ciągu 7 dni.

Poważne zdarzenia niepożądane pojawiły się u 4 osób w badaniu ACTIVATE (zapalenie żołądka i jelit, migotanie przedsionków, złamanie żeber i ból mięśniowo-szkieletowy) i u 2 pacjentów w badaniu Grace 2019 (niedokrwistość hemolityczna i zapalenie gardła).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 10 pacjentów (25%) w badaniu ACTIVATE i były to najczęściej hipertriglicerydemia i nadciśnienie (oba zdarzenia wystąpiły u 2 pacjentów).

## **6.3. Podsumowanie siły interwencji**

### **Skuteczność**

#### Zmniejszenie liczby przetoczeń krwi

W badaniu ACTIVATE-T spośród 27 pacjentów 10 (37%) uzyskało zmniejszenie liczby przetoczeń, a 6 (22,2%) pacjentów nie wymagało przetoczeń krwi.

#### Liczba przetoczonych jednostek RBC

W badaniu ACTIVATE-T 23 z 27 pacjentów (85,2%) uzyskało zmniejszenie liczby jednostek RBC w stosunku do wartości wyjściowej, z czego u 10 pacjentów (37%) wartość zmniejszyła się o 50% stosunku do wartości wyjściowej.

#### Odpowiedź hemoglobiny (odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 1,5$ g/dl)

W badaniu ACTIVATE u pacjentów w ramieniu interwencji zaobserwowano wzrost poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,5 g/dl. Odpowiedź ta utrzymywała się podczas minimum 2 zaplanowanych ocen (w 16, 20 i 24 tygodniu) w okresie stałej dawki bez przetoczeń krwi. U pacjentów otrzymujących placebo nie zaobserwowano wzrostu poziomu hemoglobiny. Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemoglobiny był istotnie wyższy w grupie mitapiwatu niż w grupie placebo (40% w porównaniu z 0%). Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu poziomu hemoglobiny jest 33 razy większe w grupie mitapivatu, niż w grupie placebo (RR=33; CI95%: 2,05; 531,92; NNT=3);

#### Zmiany stężenia hemoglobiny

W badaniu Grace 2019 26 (50%) z 52 pacjentów uzyskało wzrost stężenia hemoglobiny o więcej niż 1,0 g/dl. Odpowiedź na hemoglobinę utrzymywała się u 19 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w fazie przedłużenia przez minimum 21,6 miesięcy terapii.

#### Zmiany stężenia markerów hemolizy

---

Zarówno w badaniu ACTIVATE oraz Grace 2019 zmiany poziomu hemoglobiny, bilirubiny pośredniej, haptoglobiny, retikulocytów oraz LDH w odniesieniu do wartości wyjściowych wskazują na skuteczność stosowanej interwencji i są zgodne z oczekiwanym mechanizmem działania.

Stopień niedokrwistości pacjenta nie koreluje z objawami anemii. Decyzja o transfuzji u pacjenta z PKD odnosi się raczej do tolerancji niedokrwistości przez pacjenta niż do arbitralnego poziomu hemoglobiny. W przypadku PKD nie ma obecnie danych wspierających strategię przetaczania krwi w celu utrzymania hemoglobiny powyżej ustalonego najniższego poziomu i uniknięcia powikłań. Strategia ta naraża pacjentów na ryzyko bez wyraźnych korzyści. Transfuzje powinny być raczej zindywidualizowane, oparte na objawach pacjenta, poziomie aktywności i ocenie wpływu niedokrwistości na jakość życia.

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Pyrukynd (mitapiwat) we wskazaniu: leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 3 - Strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

### 7.1. Dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. Zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki początkowej 5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie. Jeżeli po tym czasie poziom Hb jest poniżej normy lub pacjent wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni należy zwiększyć dawkę do 20 mg dwa razy na dobę przez kolejne 4 tygodnie. Jeśli poziom Hb jest w dalszym ciągu poniżej normy lub pacjent wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni należy zwiększyć dawkę do 50 mg dwa razy na dobę – terapia ciągła.
- Poziom hemoglobiny i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi oceniane jest przed zwiększeniem dawki do następnego poziomu. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb przy dawce 5 mg lub 20 mg dwa razy na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 50 mg dwa razy na dobę.
- Produkt leczniczy jest podawany w monoterapii. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku, nie brano pod uwagę natomiast kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 18.01.2023, nie było danych o cenie leku Pyrukynd. Cena hurtowa leku została obliczona przez Agencję na podstawie dostępnych danych. z serwisu <https://www.drugs.com/price-guide/pyrukynd> pozyskanych w dniu 18.01.2023 r.
- Przyjęto założenie, że jednostką rozliczeniową jest 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

#### 7.2.2. Wyniki

Wyliczenie ceny 1 mg substancji czynnej przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 24. Dane wejściowe użyte do wyliczenia kosztów terapii

Opis	Wartość
1 tabl. 50 mg	50
Liczba tabl. w opakowaniu	56
Cena za opakowanie USD apteka	27 134,78 \$
Cena za 1 mg USD apteka	9,69 \$
Cena za 1 mg PLN apteka	42,65 zł
Cena za opakowanie USD hurtownia	26 771,63 \$
Cena za 1 mg USD hurtownia	\$ 9,56

Opis	Wartość
Cena za 1 mg PLN hurtownia	42,08 zł

Wyliczenia na podstawie danych: <https://www.drugs.com/price-guide/pyrukynd>, <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396/art-7>

Wyliczenie kosztów terapii w dwuletnim horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 25. Zestawienie kosztów terapii na jednego pacjenta.**

Wariant wyliczenia	Koszt terapii
"wariant dwuletni bez konieczności zwiększania dawki (5 mg dwa razy na dobę)"	<b>307 178,69 zł</b>
"wariant dwuletni z 1 zwiększeniem dawki (do 20 mg dwa razy na dobę)"	<b>1 193 368,18 zł</b>
"wariant dwuletni z 2 zwiększeniem dawki (do 50 mg dwa razy na dobę)"	<b>2 895 053,97 zł</b>

Wyliczenia własne agencji

## PODSUMOWANIE

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt płatnika za terapię 1 pacjenta w zależności od wariantu dawkowania w przeciągu dwóch lat wyniesie:

- bez konieczności zwiększania dawki - 307 178,69 zł,
- ze zwiększeniem dawki do 20 mg dwa razy na dobę - 1 193 368,18 zł,
- ze zwiększeniem dawki do 50 mg dwa razy na dobę - 2 895 053,97 zł.

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

### 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Pyrukynd (mitapiwat) we wskazaniu leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

---

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Pyrukynd, mitapivat. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

## **7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej**

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), przeszukania na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia innych państw, nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Pyrukynd (mitapivat) w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych. W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Leczenie produktem Pyrukynd jest długotrwałe. Podczas terapii poziom hemoglobiny i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi oceniane jest przed zwiększeniem dawki do następnego poziomu. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb przy dawce 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę, dlatego koszt terapii w horyzoncie dwuletnim w zależności od przyjętego wariantu zwiększania dawki wynosi od 307 tys. do 2 895 tys. zł.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Ograniczona reprezentatywność badanej populacji ze względu na restrykcje w doborze pacjentów związane z genotypem w genie PKLR (kryteria wykluczenia - homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie *PKLR*);
- Niska liczebność próby w badaniach;
- do RCT włączono pacjentów o różnym nasileniu choroby; brak analiz w podgrupach w zależności od typu mutacji (*missense/missense*, *missense/non-missense*, *non-missense/non-missense*) - niektóre mutacje zmiany sensu wiążą się z wyraźną niestabilnością białka lub brakiem aktywności funkcjonalnej, inne warianty non-missense mogą nie mieć istotnego wpływu na strukturę białka; brak oceny związku między genotypem a fenotypem w niedoborze PK;
- Brak utajnienia kodu randomizacji przed uczestnikiem, badaczem i personelem medycznym w fazie *extension* badania i po ocenie w 24 tygodniu;
- Ocena skuteczności w populacji pacjentów, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi możliwa z wykorzystaniem surogatowych punktów końcowych (RCT ACTIVATE oraz Grace 2019);
- Ocena skuteczności dla klinicznie istotnych punktów końcowych (zmniejszenie liczby przetoczeń krwi, liczba przetoczonych jednostek RBC) możliwa wyłącznie na podstawie danych badania ACTIVATE-T (badanie jednoramienne) przeprowadzonego z udziałem populacji pacjentów regularnie otrzymujących transfuzje krwi;
- Okres obserwacji nie pozwala na identyfikację rzadkich, ciężkich zdarzeń niepożądanych (24 tygodnie);
- Zidentyfikowano istotne różnice w charakterystyce pacjentów - poziom LDH w ramieniu Mitapiwat  $348 \pm 276,0$  U/litr oraz w ramieniu placebo  $260 \pm 140,2$  u/litr;
- Odnotowano niższy odsetek pacjentów poddanych wcześniejszej terapii chelatującej w ramieniu mitapivat (12,5%) w porównaniu z ramieniem placebo (25,0%).
- Zgłoszone wyniki dotyczące HRQoL i poprawy objawów niedokrwistości nie są klinicznie istotne (wg EPAR) i są uważane za eksploracyjne, biorąc pod uwagę brak walidacji PRO (PKDD i PKDIA) przed badaniem ACTIVATE.
- Nieznany długoterminowy wpływ terapii na wystąpienie kamicy żółciowej, dysfunkcji endokrynologicznych, owrzodzeń podudzi i osteopenii, pozaszpikowej hematopoezy i nadciśnienia płucnego.
- 25 z 52 pacjentów włączonych do badania Grace 2019 otrzymywało zwiększoną dawkę (300 mg) produktu leczniczego mitapiwat (przekraczającą maksymalną dawkę wskazaną w ChPL – 50 mg);

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badania nie były przeprowadzone w warunkach polskich. Wszystkie 3 opisane badania były wieloośrodkowe przeprowadzone na zróżnicowanej populacji pochodzącej z różnych kontynentów (Azja, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa).

Ograniczona reprezentatywność badanej populacji ze względu na restrykcje w doborze pacjentów związane z genotypem w genie PKLR (kryteria wykluczenia - homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie *PKLR*). Główne badanie rejestracyjne (RCT ACTIVATE) zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów nieotrzymujących regularnych transfuzji.

Wskazanie rejestracyjne dotyczy ogólnie niedoboru kinazy pirogronianowej.

---

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badań w oparciu które przeprowadzono rejestrację,

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.



---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

- Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych.

#### Szczegółowe warunki stosowania:

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

Do badań klinicznych fazy III, ACTIVATE i ACTIVATE-T włączano pacjentów, którzy mieli udokumentowaną obecność co najmniej dwóch zmutowanych alleli w genie PKLR, z których co najmniej jeden był mutacją zmiany sensu, oraz stężenie Hb mniejsze lub równe 100 g/L. Wykluczono pacjentów, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub u których występowały 2 mutacje inne niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR.

Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub z dwoma mutacjami innymi niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR zostali wykluczeni, ponieważ nie uzyskali odpowiedzi Hb (zmiana Hb od wartości wyjściowej  $\geq 1,5$  g/dl przy  $> 50\%$  ocen) w badaniu fazy II. Pacjenci z tymi mutacjami rzadziej wykazują odpowiedź na leczenie produktem Pyrukynd.

*Po rozpoczęciu leczenia:*

- Pacjentów należy monitorować pod kątem stężenia Hb i zapotrzebowania na przetoczenie krwi w przypadku zwiększenia dawki do następnego poziomu,
- Monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i wyników badań laboratoryjnych
- Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów ostrej hemolizy z pogorszeniem niedokrwistości
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji
- Produkt Pyrukynd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Liczba przetoczonych jednostek RBC.
- Zmiany stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej.
- Zmiany stężenia markerów hemolizy w stosunku do wartości wyjściowej.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Zmniejszenie ilości transfuzji krwi.
- Wzrost stężenia hemoglobiny u pacjentów o więcej niż 1,0 g/dl.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Pyrukynd (mitapivat)

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 09.01.2023 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	mitapivat [Supplementary Concept]	21
2	mitapivat [Title/Abstract]	20
3	Pyrukynd [Title/Abstract]	2
4	AG-348 [Title/Abstract]	9
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	30
6	randomized controlled trial [Publication Type]	585 216
7	controlled clinical trial [Publication Type]	675 464
8	randomized [Title/Abstract]	641 009
9	placebo [Title/Abstract]	241 255
10	clinical trials as topic [Mesh Terms]	379 337
11	randomly [Title/Abstract]	399 913
12	trial [Title/Abstract]	741 978
13	6 AND 7 AND 8 AND 9 AND 10 AND 11 AND 12	2 405
14	"Pyruvate kinase deficiency"	814
15	14 AND 5 AND 13	15

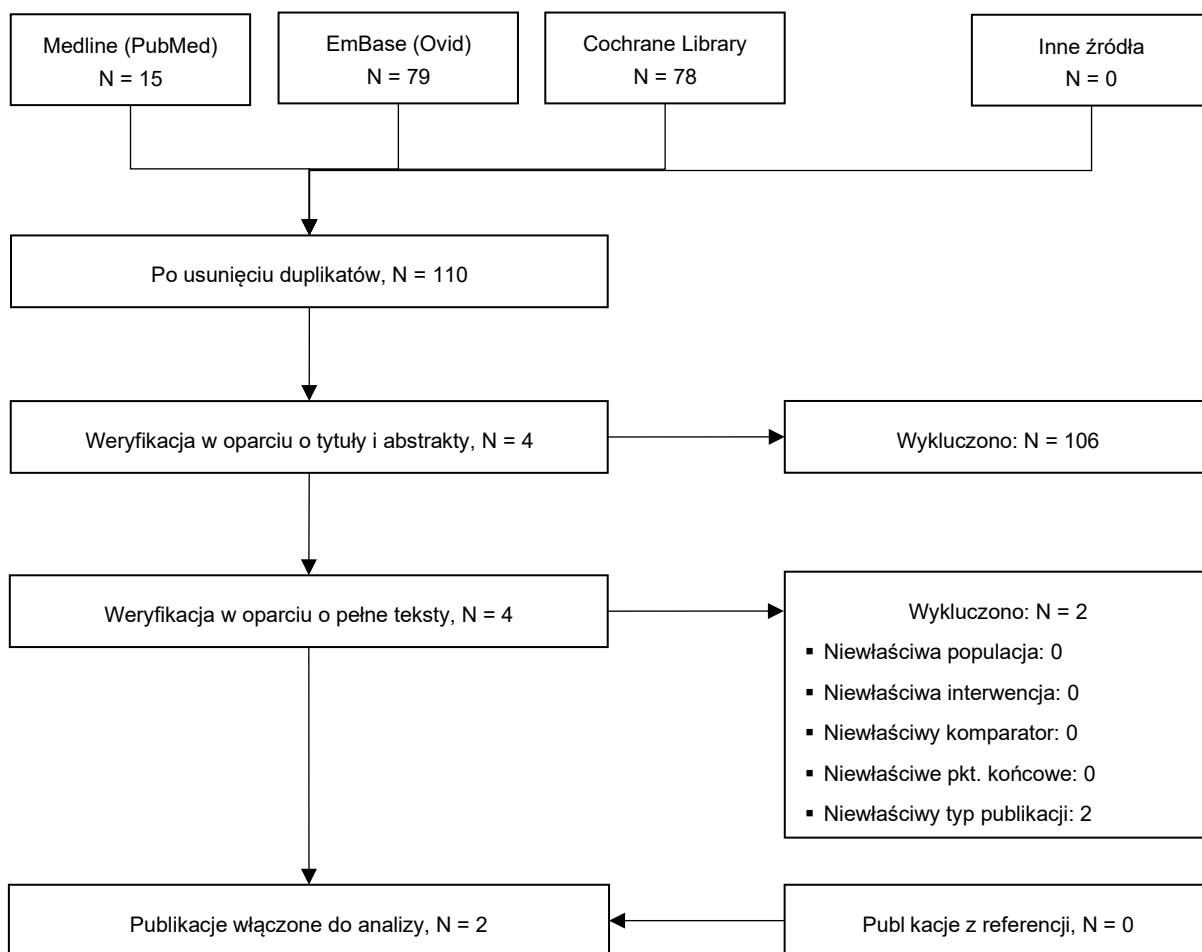
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mitapivat	130
2	mitapivat ab,kw,ti	132
3	Pyrukynd ab,kw,ti	3
4	AG-348	81
5	1 or 2 or 3 or 4	155
6	"Pyruvate kinase deficiency" ab,kw,ti	791
7	5 and 6	79

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(mitapivat):ti,ab,kw	50
2	(Pyrukynd):ti,ab,kw	0
3	(AG-348):ti,ab,kw	48
4	#1 or #2 or #3	72
5	("pyruvate kinase deficiency"):ti,ab,kw	55
6	#4 or #5	78

## 10.2. Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



## 10.3. Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 29. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1 403 385
#2	(mitapivat) OR (Pyrukynd) OR (AG-348)	33
#3	((mitapivat) OR (Pyrukynd) OR (AG-348)) AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA))	2

---

## SPIS TABEL

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	7
Tabela 2. Wagi niesprawności. ....	10
Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej (niedoborem PK). ....	11
Tabela 4. Kryteria populacji docelowej porównanie Badanie rejestracyjne vs. CHPL.....	13
Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej. ....	16
Tabela 6. Populacja osób z niedoboru kinazy pirogronianowej.....	19
Tabela 7. Zestawienie liczby osób z niedokrwistością zależną od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych korzystających ze świadczeń w ramach NFZ dla osób z rozpoznaniem głównym ICD-10 D55.2 na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce .....	19
Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy.....	21
Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	21
Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	26
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – ACTIVATE. ....	29
Tabela 12. Ocena jakości badania wg NICE – Grace 2019.....	29
Tabela 13. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badania ACTIVATE. ....	32
Tabela 14. Istotność wyniku badania pierwotnego. ....	32
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, .....	33
Tabela 16. Odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 1,5$ g/dL.....	33
Tabela 17. Zmiany stężenia markerów hemolizy i hemopoety. ....	34
Tabela 18. Wyniki dotyczące ilości transfuzji u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (ACTIVATE-T) .....	35
Tabela 19. Liczba przetoczonych jednostek RBC (badanie ACTIVATE-T).....	35
Tabela 20. Zmiana stężenia hemoglobiny w podziale na grupy otrzymujące różne dawki w okresie podstawowym (24 tyg.) .....	36
Tabela 21. Markery hemolizy u osób reagujących na hemoglobinę.....	37
Tabela 22 Zdarzenia niepożądane w badaniu ACTIVATE. ....	38
Tabela 23 Zdarzenia niepożądane w badaniach jednoramiennych.....	40
Tabela 24. Dane wejściowe użyte do wyliczenia kosztów terapii .....	44
Tabela 25. Zestawienie kosztów terapii na jednego pacjenta. ....	45
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 09.01.2023 r. ....	50
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.) .....	50
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.01.2023 r.).....	50
Tabela 29. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.....	51

---

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY w latach 1990-2019 .....	10
Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL w latach 1990-2019 .....	10
Rysunek 3. Zmiany poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej.....	33
Rysunek 4. Zmiany w stosunku do linii podstawowej w poziomie hemoglobiny.....	34
Rysunek 5. Zmiana stężenia hemoglobiny w zależności od genotypu PKLR (wykres A) oraz odpowiedź hemoglobiny w odniesieniu do poziomu wyjściowego białka kinazy pirogronianowej (wykres B).....	37
Rysunek 6. Pomiary hematologiczne u pacjentów z i bez odpowiedzi na hemoglobinę .....	38

---

## PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

**Al-Samkari 2022** Al-Samkari H et.al. Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1432-1442. doi: 10.1056/NEJMoa2116634. PMID: 35417638.

**Grace 2019** Grace RF et.al. Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2019 Sep 5;381(10):933-944. doi: 10.1056/NEJMoa1902678. PMID: 31483964.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**SEG 2021** Morado M et.al., Consensus document for the diagnosis and treatment of pyruvate kinase deficiency, Medicina Clínica, Volume 157, Issue 5, 10 September 2021, Pages 253.e1-253.e8, doi: 10.1016/j.medcli.2020.10.018

### Pozostałe publikacje

**Secrest 2020** Secrest MH et.al. Prevalence of pyruvate kinase deficiency: A systematic literature review, Eur J Haematol. 2020 Aug;105(2):173-184. doi: 10.1111/ejh.13424.

**Carey 2000** Carey PJ et.al. Prevalence of pyruvate kinase deficiency in a northern European population in the north of England, Blood (2000) 95 (11): 3585–3588; doi: 10.1182/blood.V96.12.4005

**Beutler & Gelbart 2000** Ernest Beutler, Terri Gelbart; Estimating the prevalence of pyruvate kinase deficiency from the gene frequency in the general white population, Blood (2000) 95 (11): 3585–3588; doi: 10.1182/blood.V95.11.3585

A. Adamowicz-Salach, M. Podolak-Dawidziak, Niedobór kinazy pirogronianowej, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.71.11.3.1.2.2>. (dostęp: 09.01.2022)

[https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogronianowej%20\(niedoboru%20PK\)%20u%20pacjent%C3%B3w%20doros%C5%82ych&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3152087279](https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogronianowej%20(niedoboru%20PK)%20u%20pacjent%C3%B3w%20doros%C5%82ych&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3152087279)

<https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.71.11.3.1.2.2>.

**EPAR Pyrukynd** [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pyrukynd-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pyrukynd-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**ChPL Pyrukynd** Pyrukynd (mitapiwat) tabletki powlekane 5 mg, 20 mg, 50 mg (dostęp: 09.01.2022)

- 
- 
- [1] [https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogrogonianowej%20\(niedoboru%20PK\)%20u%20pacjent%C3%B3w%20dor%C5%82ych&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3152087279](https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogrogonianowej%20(niedoboru%20PK)%20u%20pacjent%C3%B3w%20dor%C5%82ych&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3152087279)
- [2] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.11.3.1.2.2>.
- [3] Carey 2000, Prevalence of pyruvate kinase deficiency in a northern European population in the north of England, *Blood* (2000) 95 (11): 3585–3588.
- [4] Beutler & Gelbart 2000, Estimating the prevalence of pyruvate kinase deficiency from the gene frequency in the general white population, *Blood* (2000) 95 (11): 3585–3588
- [5] Secret 2020, Prevalence of pyruvate kinase deficiency: A systematic literature review, *Eur J Haematol.* 2020 Aug;105(2):173-184.
- [6] [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pyrukynd-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pyrukynd-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [7] [https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogrogonianowej%20\(niedoboru%20PK\)%20u%20pacjent%C3%B3w%20dor%C5%82ych&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3152087279](https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=niedoboru%20kinazy%20pirogrogonianowej%20(niedoboru%20PK)%20u%20pacjent%C3%B3w%20dor%C5%82ych&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3152087279)