

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu atypowego zespołu
hemolityczno-mocznicowego (aHUS)**

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa

Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016)

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Alexion Services Europe SPRL

Square De Meeûs 23

Brussels 100

Belgium

Phone: + 32 02 274 00 66

Fax +32 02 274 0061

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Michał Opuchlik

Head of Operations in Poland

Email: OpuchlikM-Consultant@alxn.com

Tel.: 600 999 777

Cytowanie:

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).
Analiza efektywności klinicznej. Październik 2015.

Spis treści

Spis treści	4
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	11
Skróty i akronimy	13
1 Cel analizy	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	16
2.2 Problem decyzyjny wg schematu PICO	16
2.3 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.3.1 Definicja jednostki chorobowej.....	17
2.3.2 Historia naturalna i rokowanie	17
2.3.3 Objawy.....	17
2.3.4 Rozpoznanie i diagnostyka.....	18
2.3.5 Leczenie	19
2.3.6 Wytyczne kliniczne.....	20
2.3.7 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	26
2.3.8 Zakres świadczenia gwarantowanego.....	28
2.4 Epidemiologia.....	29
2.5 Interwencja (ChPL)	30
2.5.1 Nazwa produktu leczniczego.....	30
2.5.2 Skład jakościowy i ilościowy	30
2.5.3 Mechanizm działania	30
2.5.4 Zarejestrowane wskazania.....	31
2.5.5 Dawkowanie i sposób podania	31
2.5.6 Przeciwwskazania	34
2.5.7 Działania niepożądane.....	35
2.6 Charakterystyka technologii opcjonalnych	38
2.6.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	38
2.6.2 Charakterystyka komparatorów.....	39

2.6.3	Status finansowania komparatorów	42
3	Metodyka	45
3.1	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	45
3.1.1	Kryteria włączenia do opracowania.....	45
3.1.2	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	46
3.2	Źródła danych.....	46
3.3	Strategia wyszukiwania.....	47
3.4	Selekcja badań.....	48
3.5	Badania nieopublikowane	49
3.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	49
3.7	Strategia ekstrakcji danych.....	49
3.8	Analiza statystyczna.....	49
4	Wyniki przeglądu systematycznego	51
4.1	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	51
4.1.1	Przeglądy systematyczne.....	53
4.1.2	Raporty HTA	54
4.2	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	55
4.2.1	Metodyka badań pierwotnych	57
4.2.2	Krytyczna ocena badań klinicznych.....	67
4.2.3	Przerwanie leczenia ekulizumabem.....	71
5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	74
5.1	Badanie C08-002.....	74
5.2	Badanie C08-003	77
5.3	Badanie C09-001r, badanie retrospektywne	80
5.4	Badanie C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS	82
5.5	Badanie C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS	85
5.6	Wnioski – ocena skuteczności.....	87
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	95
6.1	Badanie C08-002.....	95
6.2	Badanie C08-003	96
6.3	Badanie C09-001r, badanie retrospektywne	98

6.4	Badanie C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS	99
6.5	Badanie C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS	99
6.6	Wnioski – ocena bezpieczeństwa	100
7	Podsumowanie wyników analizy.....	102
8	Ograniczenia.....	112
9	Dyskusja.....	113
10	Wnioski	115
11	Załączniki	116
11.1	Prace włączone do opracowania.....	116
11.2	Prace wykluczone z opracowania.....	126
11.3	Krytyczna ocena badań pierwotnych.....	146
11.4	Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	155
11.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA.....	156
Spis tabel.....		159
Spis rysunków.....		161
Piśmiennictwo		162

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. atypical hemolytic uraemic syndrome, aHUS).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (rozdział 3.1). Ze względu na charakter choroby (choroba ultraradka) do przeglądu włączono wszystkie rodzaje badań z wyjątkiem serii przypadków i opisów przypadków. W celu uzupełnienia danych w analizie uwzględniono również nieopublikowane wyniki z niedawno zakończonych badań klinicznych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu 4 prospektywne badania kliniczne oraz 1 badanie retrospektywne. W badaniach klinicznych uwzględniono takie punkty końcowe jak: stopień nasilenia mikroangiopatii zakrzepowej, parametry hematologiczne, czynność nerek, konieczność podjęcia leczenia wspomagającego z zastosowaniem osocza (PE/PI) lub dializ oraz jakość życia.

Do badania C08-002 włączono pacjentów we wczesnej fazie aHUS z objawami postępującej mikroangiopatii zakrzepowej i utrzymującym się upośledzeniem czynności nerek pomimo leczenia z zastosowaniem osocza. Do badania C08-003 włączono pacjentów od dawna chorujących na aHUS, z przewlekłą chorobą nerek, długotrwale leczonych z zastosowaniem osocza. W badaniach C10-003 i C10-004 oceniano skuteczność ekulizumabu w populacji pediatrycznej (badanie C10-003; dzieci od 1 miesiąca do 17 roku życia) i dorosłych (badanie C10-004; powyżej 18 roku życia) z aHUS, leczonej jak i nieleczonej wcześniej z zastosowaniem PE/PI. W przypadku dzieci, leczenie to nie mogło trwać dłużej niż 5 tygodni, natomiast w populacji dorosłych nie wprowadzono takiego kryterium. W badaniu retrospektywnym C09-001r uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w leczeniu aHUS w okresie od 2007 roku do grudnia 2009 poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez firmę Alexion.

Badanie prospektywne C08-002

Leczenie ekulizumabem hamowało aktywację układu dopełniacza u wszystkich pacjentów leczonych w ramach badania C08-002, co skutkowało poprawą czynności narządów wewnętrznych. Czynność nerek (oceniana na podstawie pomiaru eGFR oraz występowania białkomoczu) stale ulegała poprawie (tj. wraz z upływem czasu leczenia). Przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem u wszystkich pacjentów z aHUS dochodziło do

pogorszenia czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1.73m²), natomiast długotrwałe leczenie tym lekiem przyczyniło się do bardzo znaczącej poprawy w zakresie eGFR. Kolejnym potwierdzeniem obserwowanej w trakcie badania ciągłej poprawy czynności nerek była postępująca redukcja białkomoczu.

Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem obserwowano gwałtowne zmniejszenie aktywności układu dopełniacza oraz istotne zwiększenie liczby płytek krwi widoczne już podczas 7. dnia leczenia i utrzymujące się do końca obserwacji. Wszyscy pacjenci, którzy mieli liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (tj. <150 x 10⁹/L) unormowali ten parameter w trakcie 26 tygodni leczenia, a 92% z nich utrzymało ten efekt do końca trzeciego roku badania. W trakcie terapii ekulizumabem dobowy odsetek interwencji (PE/PI lub nowe dializy) w przypadku zakrzepowej mikroangiopatii zmalał z 0,88 interwencji/pacjentodzień do 0. Redukcja ta była istotna statystycznie (p-value <0,0001). Kliniczne korzyści płynące z długotrwałej terapii ekulizumabem obejmują zarówno przerwanie leczenia z zastosowaniem osocza i dializ, jak również poprawę jakości życia.

Długotrwałe leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, częstość występowania zdarzeń niepożądanych malała wraz z upływem czasu leczenia. Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych.

Badanie prospektywne C08-003

Do badania C08-003 włączono pacjentów z aHUS, długotrwałe leczonych z zastosowaniem osocza, u których częstość interwencji w przypadku TMA wynosiła 0,23 interwencji/pacjentodzień. Terapia ekulizumabem doprowadziła do całkowitego wyeliminowania leczenia wspomagającego (np. PE/PI) w tej populacji. Generalnie badanie to wykazało, że leczenie ekulizumabem jest bardzo skuteczną metodą leczenia u pacjentów długotrwałe poddawanych wymianom/wlewom osocza lub dializom. Skuteczność terapeutyczną ekulizumabu stwierdzono na podstawie poprawy czynności nerek (tj. poprawa stadium PChN), kontroli lub zahamowania aktywności układu dopełniacza (ocenianej na podstawie zmierzonej liczby płytek krwi), zmniejszenia hemolizy wewnątrznaczyniowej (mierzonej na podstawie stężenia LDH i hemoglobiny), jak również znaczącej poprawy jakości życia. W populacji pacjentów leczonych do końca trwania badania (tj. do 156. tygodnia) utrzymano powyższe korzyści kliniczne, a w zakresie niektórych punktów końcowych zaobserwowano postępującą poprawę.

Długotrwałe leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, częstość występowania zdarzeń niepożądanych malała wraz z upływem czasu leczenia. Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych. Jeden z pacjentów zmarł z powodu krwotoku jelitowego, ale zgon ten uznano za niezwiązany ze stosowaniem ekulizumabu.

Badanie prospektywne C10-003

Wyniki tego badania świadczą o skuteczności ekulizumabu w leczeniu aHUS w populacji pediatrycznej. Są one również zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów zakwalifikowanych do podstawowych badań klinicznych C08-002 oraz C08-003 dotyczących aHUS (populacja nastolatków i dorosłych). Dwunastu pacjentów (55%) uwzględnionych w tym badaniu otrzymało ekulizumab w pierwszej linii leczenia, tj. bez wcześniejszego leczenia z zastosowaniem osocza.

U dzieci leczonych w ramach badania C10-003 stwierdzono poprawę czynności nerek w trakcie terapii ekulizumabem. Po upływie 26 tygodni leczenia u 16 z 22 pacjentów (73%) odnotowano zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do wartości początkowej. Jednocześnie u 86% pacjentów (19/22) zaobserwowano poprawę czynności nerek (eGFR) o co najmniej 15 mL/min/1.73m². W przeciągu 26 tygodni leczenia pacjenci zgłaszali wyłącznie poprawę PChN (o co najmniej 1 stadium), co oznacza że u żadnego z nich nie doszło do progresji do schyłkowej niewydolności nerek. [REDACTED]

Dziewiętnastu (86%) pacjentów ukończyło leczenie ekulizumabem w ciągu 26-tygodniowego okresu badania, a 17 (77%) kontynuowało terapię podczas fazy przedłużonej badania. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) oceniano w całej populacji włączonej do badania. Po 26 tygodniach całkowitą odpowiedź na leczenie TMA stwierdzono u 64% pacjentów (14/22), a do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 68% (15/22). Normalizację hematologiczną w 26. tygodniu leczenia i pod koniec 1. roku stwierdzono odpowiednio u 82% (18/22) i 91% (20/22) pacjentów.

[REDACTED] Ponadto, 10 chorych leczonych z zastosowaniem osocza (PE/PI) w momencie włączenia do badania przerwało stosowanie tej formy leczenia wspomagającego w trakcie 26 tygodni leczenia ekulizumabem. Dziewięciu spośród 11 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, przerwało dializy w trakcie trwania badania.

Badanie prospektywne C10-004

W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w hamowaniu aktywności układu dopełniacza w populacji dorosłych pacjentów z aHUS. Pacjenci włączeni do badania nie musieli być wcześniej leczeni z zastosowaniem osocza. Zgodnie

z tym co wykazano we wcześniejszych badaniach prospektywnych przeprowadzonych w populacji dorosłych (tj. C08-002 i C08-003), leczenie ekulizumabem zapobiegało rozwojowi schyłkowej postaci niewydolności nerek, a także utrzymywało lub poprawiało funkcjonowanie tego narządu, co stwierdzano w badaniu na podstawie poprawy PChN o co najmniej 1 stadium oraz braku potrzeby dializowania pacjentów. Unormowaniu uległy również parametry hematologiczne, co przyczyniło się do całkowitego wyeliminowania lub znacznego ograniczenia terapii wspomagających (tj. dializ lub PE/PI).

Pierwszorzędowy punkt końcowy tego badania stanowi całkowita odpowiedź na leczenie mokoangiopatii zakrzepowej. Jest to klinicznie istotny parametr, który stwierdza się w momencie uzyskania przez chorego normalizacji hematologicznej oraz poprawy czynności nerek, po tym jak przerwano u niego leczenie z zastosowaniem osocza i wdrożono terapię ekulizumabem. Po upływie 26 tygodni leczenia całkowitą odpowiedź na leczenie TMA zaobserwowano u 73% pacjentów (30/41), a do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 80%. Zmodyfikowaną całkowitą odpowiedź na leczenie TMA (tj. poprawa stężenia kreatyniny o co najmniej 25% oraz normalizacja hematologiczna) osiągnięto u 56% pacjentów (23/41), a do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 63%. To pokazuje, że większość pacjentów nie tylko zachowała dotychczasową czynność nerek, ale również osiągnęła istotną klinicznie poprawę funkcjonowania tego narządu, co umożliwiło kontrolowanie TMA, a tym samym zapobiegło progresji choroby nerek.

Normalizację hematologiczną (aktywności LDH i liczby płytek krwi) osiągnięto u 88% w 26. tygodniu leczenia i u 98% pod koniec pierwszego roku. Normalizację liczby płytek krwi osiągnięto u 98% pacjentów w 26. tygodniu leczenia (40/41) i u 100% pod koniec pierwszego roku.

Poprawę lub utrzymanie dotychczasowej czynności nerek oceniano również za pomocą takich parametrów jak zmiana eGFR względem wartości początkowej czy zmiana stadium PChN. Poprawę czynności nerek o co najmniej 15 mL/min/1.73m² względem wartości początkowej zaobserwowano w 26. tygodniu u większości pacjentów (22 z 41 tj. 54%). Odsetek ten wzrósł do 61% (25/41) w ostatnim tygodniu trwania badania. Ponadto 63% (26/41) i 68% (28/41) osiągnęło poprawę PChN o co najmniej 1 stadium odpowiednio w 26. tygodniu i pod koniec pierwszego roku leczenia.

[REDAKTOWANE] Dwudziestu spośród 24 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, przerwało dializy w trakcie trwania badania. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Podobnie jak w innych badaniach klinicznych, u pacjentów objętych obserwacją w ramach badania C10-004

zaobserwowano znaczną poprawę jakości życia, która utrzymywała się do końca trwania leczenia.



Badanie retrospektywne C09-001r

Badanie C09-001r jest retrospektywnym, otwartym, międzynarodowym badaniem klinicznym, którym objęto 19 pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 11 dorosłych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w leczeniu aHUS w okresie od 2007 roku do grudnia 2009 poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion. Dane zebrane w ramach tego badania są zgodne z wynikami przedstawionymi w 4 badaniach prospektywnych.

Wnioski

Podsumowując, aHUS jest ułtarzadką, zagrażającą życiu postępującą chorobą, w przebiegu której przewlekła i niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza naraża pacjentów na ciągłe ryzyko nagłego i postępującego uszkodzenia nerek, a także innych narządów. W trakcie pierwszego roku od postawienia diagnozy 65% pacjentów umiera, wymaga dializy lub rozwija trwałe upośledzenie funkcji nerek pomimo podjęcia leczenia z zastosowaniem osocza.

Długotrwała terapia ekulizumabem jest pierwszą i jedyną formą leczenia aHUS, która bezpośrednio hamuje przewlekłą niekontrolowaną aktywność układu dopełniacza, skutecznie zapobiega rozwojowi choroby, jak również odwraca uszkodzenia nerek lub zapobiega dalszym. W efekcie, niektórzy pacjenci z aHUS mogą przerwać dializy, a większość z nich, która odpowiednio wcześniej podjęła leczenie ekulizumabem, unika dializ, transplantacji nerek i stosowania PE/PI, co przyczynia się do znacznej poprawy jakości życia pacjentów.

Słowa kluczowe

ekulizumab, atypowy zespół hemolityczno mocznicowy, aHUS, analiza kliniczna

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. 95% confidence Interval)
ADAMTS13	metyloproteza zawierająca motyw trombospondyny (ang. A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs [13 th member of the family])
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical Haemolytic Uraemic Syndrome)
ANOVA	analiza wariancji
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EHA	European Haematology Association
EMA	European Medicines Agency
ESRF	schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage renal disease)
FDA	Food and Drug Association
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
GI	ze strony układu pokarmowego (ang. gastrointestinal)
HELLP	zespół HELLP (ang. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
HUS	zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. Haemolytic Uraemic Syndrome)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-to-treat)
IV	dożylnie (ang. intravenous)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. Lactate dehydrogenase)
MID	minimalnie istotna różnica (ang. Minimally important difference)

NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
N/A	nie dotyczy (ang. not applicable)
PCR	reakcja polimerazy łańcuchowej (ang. Polymerase Chain Reaction)
PE	wymiana osocza (ang. plasma exchange)
PI	wlew osocza (ang. plasma infusion)
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne (ang. population, intervention, comparison, outcome)
PNH	napadowa nocna hemoglobinuria (ang. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses
QoL	jakość życia (ang. Quality of Life)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic lupus erythematosus)
STEC	enterokrwotoczny shigatotoksyczny szcep E. coli (ang. Shiga-Toxin producing enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i>)
STEC-HUS	enterokrwotoczna postać zespołu hemolityczno-mocznicowego indukowana toksyną Shiga (ang. Shiga-Toxin producing enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i> -induced HUS)
TEAE	zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa (ang. Thrombotic Microangiopathy)
TTP	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. atypical hemolytic uraemic syndrome, aHUS) w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną, stanowiącą niespecyficzne leczenie wspomagające, zwykle składające się z:

- 1) wlewu i/lub wymiany osocza;
- 2) dializy, przeszczepu nerki lub nerki/wątroby u pacjentów z niewydolnością nerek.

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółowa analiza problemu decyzyjnego zawierająca opis kryteriów określonych w ramach schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) została przedstawiona w dalszej części dokumentu.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka kliniczna.^{1,2} Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zgodne z powyższym kryterium przedstawiono w rozdziale 2.6 niniejszej analizy.

2.2 Problem decyzyjny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu według schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że leczenie podtrzymujące stosowane w praktyce klinicznej przed pojawieniem się ekulizumabu jest niespecyficzne i nie stanowi komparatora.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i dorośli z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)
Interwencja (I)	Ekulizumab (Soliris®)
Komparator (C)	Niespecyficzne leczenie podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> • wlew i/lub wymiana osocza • leczenie podtrzymujące u chorych z niewydolnością nerek: • dializy • przeszczep nerki lub nerki/wątroby
Wyniki (O)	Wyniki zdrowotne, które należy uwzględnić: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • zahamowanie mikroangiopatii zakrzepowej (ang. Thrombotic Microangiopathy, TMA) • uniknięcie dializy • uniknięcie wlewu i/lub wymiany osocza • utrzymanie lub poprawa funkcji nerek • inne ważne wyniki zdrowotne, w tym jakość życia, powstawanie przeciwciał i budowanie odporności • bezpieczeństwo

2.3 Opis problemu zdrowotnego

2.3.1 Definicja jednostki chorobowej

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy jest ultraradką, zagrażającą życiu, postępującą chorobą, występującą u pacjentów w każdym wieku.³ Przyczyną choroby jest przewlekła, niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza^{4,5}, będącego częścią układu odpornościowego, który niszczy i usuwa ciała obce.⁶ Przewlekła niekontrolowana aktywacja dopełniacza wywołuje stan zapalny, aktywację i uszkodzenia śródbłonna oraz stan prozakrzepowy/prokoagulatoryjny, prowadzący do TMA.^{5,7,8,9} Pacjenci z aHUS narażeni są na ciągłe ryzyko nagłego i postępującego uszkodzenia nerek z powodu TMA, a także uszkodzenia innych narządów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego i płuc, prowadzące do poważnych powikłań i przedwczesnego zgonu.^{3,5,10,11,12}

2.3.2 Historia naturalna i rokowanie

Z powodu nagłej i postępującej wyzwalanej przez układ dopełniacza mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) chorzy z aHUS są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia przedwczesnego zgonu i rozwoju ciężkich chorób współistniejących.^{5,13,14} Przed wprowadzeniem ekulizumabu, częstość występowania zgonów lub końcowego stadium niewydolności nerek (ESRF) po pierwszej klinicznej prezentacji aHUS wynosiła 33% do 40%.^{5,15} W populacji pacjentów z aHUS, która przeżyła początkową kliniczną manifestację choroby, obserwowana jest zwiększona przedwczesna śmiertelność. W ciągu 3 lat 79% pacjentów umiera, wymaga dializy lub rozwija trwałe upośledzenie funkcji nerek.^{10,16} Dane z rejestrów aHUS i TMA wskazują na śmiertelność rzędu 8% (po pierwszej manifestacji choroby),¹⁰ 13% (średni czas obserwacji 17,8 miesiąca)¹⁷ i 32% (mediana czasu obserwacji 4,4 lat),¹⁶ mimo stosowania leczenia podtrzymującego.

Przewlekła niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza występująca u wszystkich pacjentów z aHUS prowadzi bezpośrednio do układowego uszkodzenia śródbłonna, aktywacji płytek krwi i leukocytów, uszkodzenia mikro-naczyniowego i niedokrwienia wielu organów. W konsekwencji dochodzi do nagłego i postępującego upośledzenia czynności nerek i ostatecznie ESRF, a także ciężkich powikłań neurologicznych, sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony układu pokarmowego, oddechowego^{11,18}, powikłań związanych ze wzrokiem^{19,20} i skórnych^{5,10,21,22}. Objawy te mogą prowadzić do znacznego skrócenia długości życia pacjentów z aHUS, jak również do pogorszenia jakości życia.

2.3.3 Objawy

U chorych z aHUS występują objawy mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), w tym jedna lub więcej nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, które wskazują na:

- zużycie płytek krwi [niedobór płytek krwi (trombocytopenia), lub spadek liczby płytek krwi] i
- hemolizę mikroangiopatyczną (zwiększony poziom LDH, obniżenie poziomu haptoglobiny lub schistocytów), obniżenie stężenia hemoglobiny, lub
- TMA potwierdzona biopsją nerki.

Oprócz zmian w parametrach laboratoryjnych, u pacjentów mogą wystąpić symptomy świadczące o powikłaniach ze strony nerek, układu pokarmowego, układu nerwowego lub innych powikłań organowych związanych z mikroangiopatią zakrzepową. U chorych z ostrą niewydolnością nerek (z lub bez uszkodzenia innych narządów) właściwe jest zastosowanie leczenia nerkozastępczego.²³

2.3.4 Rozpoznanie i diagnostyka

Objawy kliniczne aHUS mogą być podobne do objawów podmiotowych i przedmiotowych wywołanych zakażeniem *Escherichia coli* prowadzącym do enterokrwotocznej postaci zespołu hemolityczno-mocznicowego indukowanego toksyną Shiga (STEC-HUS) i zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), będącej następstwem ciężkiego niedoboru mieloproteiny ADAMTS13. W przypadku wystąpienia objawów TMA i podejrzenia STEC-HUS lub TTP, należy jak najszybciej wykonać odpowiednie badania diagnostyczne w celu ich wykluczenia:^{23,24}

- STEC-HUS można wykluczyć na podstawie negatywnego testu reakcji łańcuchowej polimerazy oraz ujemnego wyniku testu na obecność toksyny Shiga i/lub określonych szczepów bakterii (mogących wytwarzać toksynę Shiga lub powodować STEC-HUS) w kale,
- TTP można wykluczyć na podstawie badania ADAMTS13, które wskazuje na aktywność wynoszącą 5-10%; w przypadku, gdy wyniki badania ADAMTS13 nie mogą być dostępne natychmiast, liczba płytek krwi $>30\,000/\text{mm}^3$ i stężenie kreatyniny w surowicy $>150\text{-}200\ \mu\text{mol/l}$ praktycznie eliminuje diagnozę TTP.²⁵
- ..

U pacjentów z aHUS mogą wystąpić stany lub choroby, które wzmacniają aktywność dopełniacza (tzn. warunki amplifikujące dopełniacz lub choroby współistniejące i powikłania) i mogą maskować aHUS. podstawową diagnozę aHUS. Do takich stanów można zaliczyć zespół antyfosfolipidowy, choroby autoimmunologiczne, zakażenie wirusem HIV, nowotwory, nadciśnienie złośliwe, toczeń rumieniowaty układowy¹⁰, TMA polekowe¹⁰, zespół HELLP (ang. *Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets*)¹⁰ lub stan przedrzucawkowy. W sumie 69% (131 of 191) pacjentów z aHUS przejawia pierwsze kliniczne objawy podczas wystąpienia CAC.¹⁰ Nie należy więc wykluczać aHUS w przypadku wystąpienia wyżej wymienionych stanów chorobowych.²³

Dodatkowo choroby infekcyjne, szczególnie w obrębie górnych dróg oddechowych, również zwiększają aktywność dopełniacza i poprzedzają aHUS u 50-80%.^{10,26,27,28}

Co ważne, identyfikacja mutacji w genach regulatorów aktywności dopełniacza lub autoprzeciwciał występujących u pacjentów z aHUS nie jest konieczna do postawienia rozpoznania choroby lub wdrożenia leczenia ekulizumabem. Mutacji genowej nie można bowiem zidentyfikować u 30-50% pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym aHUS, a mają oni równie słabe perspektywy jak pacjenci ze zidentyfikowanymi mutacjami¹⁰.

2.3.5 Leczenie

Znaczne pogorszenie stanu zdrowia pacjentów z aHUS wiąże się z niezaspokojonymi potrzebami leczniczymi pacjentów z chorobami ultraradkimi zagrażającymi życiu. Leczenie aHUS ograniczało się do tej pory do leczenia wspomagającego, w tym: wymiany/wlewu osocza, przewlekłej dializy lub przeszczepu nerki. Żadna z tych metod nie zmniejsza wyzwalanej przez układ dopełniacza mikroangiopatii zakrzepowej, nie poprawia czynności nerek, nie eliminuje progresji do ESRF i nie wpływa korzystnie na przeżycie pacjentów.

Ponadto, dostępne opcje lecznicze są klinicznie niewystarczające, negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów oraz zagrażają jego bezpieczeństwu (zwłaszcza w populacji dzieci).^{5,13,14} Wymiana i wlew osocza są niezwykle uciążliwe i związane z wysokim ryzykiem, a ponadto brak jest dowodów klinicznych na długotrwałe korzyści z ich stosowania.^{5,13,14} Dializa również wiąże się z poważnymi powikłaniami i śmiertelnością, a nie odnosi się do przewlekłej aktywacji układu dopełniacza, przez co pacjent nadal narażony jest na zaburzenia czynności narządów i TMA.^{19,29,30} Przeszczep nerki nie jest odpowiednią opcją dla pacjentów z aHUS nieleczonych ekulizumabem, ponieważ wymiana uszkodzonej nerki nie chroni pacjentów przed TMA, powikłaniami neurologicznymi, sercowo-naczyniowymi czy komplikacjami ze strony układu pokarmowego.^{31,32} W wielu przypadkach występowanie mikroangiopatii zakrzepowej może skutkować utratą funkcji przeszczepionego organu.^{4,10,33}

Należy zauważyć, że leczenie wspomagające nie może być prawdziwym komparatorem, ponieważ jest niespecyficzne, niezarejestrowane lub niewskazane w leczeniu aHUS. Ze względu na brak dowodów skuteczności płynących z kontrolowanych badań klinicznych jest ono stosowane tylko w kontekście historycznym (PE/PI) lub w celu przywrócenia funkcji nerek (dializa lub przeszczep). Te opcje leczenia wspomagającego zostały omówione w niniejszym raporcie (rozdział 2.6) wyłącznie ze względu na brak prawdziwych komparatorów dla ekulizumabu dostępnych we wnioskowanym wskazaniu.

Brak klinicznie skutecznej opcji leczenia zapobiegającej progresji choroby u pacjentów z aHUS prowadzi do negatywnych skutków zdrowotnych i stanowi niezaspokojone potrzeby lecznicze pacjentów z ultraradką i zagrażającą życiu chorobą. Głównym celem postępowania terapeutycznego w aHUS musi być przewlekłe hamowanie wyzwalanej

przez układ dopełniacza TMA, aby zapobiec uszkodzeniu nerek i progresji do ESRF oraz umożliwić ewentualne przywrócenie czynności nerek.

Ekulizumab jest pierwszym w swojej klasie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które bezpośrednio i silnie blokuje aktywację terminalnego stadium układu dopełniacza, hamując w ten sposób przewlekłą niekontrolowaną aktywność dopełniacza, proces zapalny i wynikającą z tego mikroangiopatię zakrzepową. Ekulizumab skutecznie redukuje leżącą u podstaw choroby mikroangiopatię zakrzepową, zapobiega rozwojowi choroby, jak również pozwala na odwrócenie uszkodzenia nerek lub zapobiega dalszym. W efekcie niektórzy pacjenci z aHUS mogą przerwać dializowanie, a większość chorych, którzy odpowiednio wcześniej podjęli leczenie unika dializ, transplantacji nerek i stosowania PE/PI. Ekulizumab poprawia również znacznie jakość życia pacjentów^{34,35,36,37}

Dowody kliniczne wskazują, że ekulizumab powinien być stosowany u wszystkich pacjentów z aHUS niezależnie od wieku, z TMA w wywiadzie, na co wskazuje:

- trombocytopenia lub spadek liczby płytek krwi,
- hemoliza mikroangiopatyjna,
- zaburzenia czynności narządów lub upośledzenie jakości życia (co najmniej jeden warunek z poniższych):
 - uszkodzenie nerek;
 - zaburzenia neurologiczne (np. udar, splątanie, itp.);
 - sercowe objawy podmiotowe lub przedmiotowe (np. zawał serca, kardiomiopatia, ból w klatce piersiowej i/lub duszność);
 - niewydolność płucna lub duszność w wywiadzie;
 - objawy podmiotowe lub przedmiotowe ze strony układu pokarmowego (np. zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego, ból brzucha, nudności, wymioty);
 - dializowani pacjenci z ESRF prezentujący specjalne nerkowe objawy TMA;
 - pacjenci poddawani transplantacji nerek lub chorzy po przeszczepach;
 - pogorszenie jakości życia z niezdolnością do wykonywania zwykłych codziennych czynności.

2.3.6 Wytyczne kliniczne

Do dnia dzisiejszego zidentyfikowano 5 wytycznych leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Żaden z tych dokumentów nie został wydany przez polską instytucję. Dwa dokumenty dotyczące postępowania w aHUS zostały opublikowane w 2009 i 2010 roku (Ariceta 2009, Taylor 2010), a więc zanim leczenie ekulizumabem było szeroko dostępne i podkreślają konieczność rozpoczęcia PE/PI najwcześniej jak to możliwe (tj. w ciągu 24 godzin od wystąpienia choroby).³⁸ Warto zauważyć, że w drugim z tych dokumentów (tj. Taylor 2010) autorzy wytycznych nie byli w stanie wykazać korzyści klinicznych płynących ze stosowania PE/PI.³⁹

Nowsze 2 wytyczne opracowane zostały przez francuską grupę badawczą (tj. French Study Group for aHUS/C3G) oraz konsensus zatwierdzony przez Spanish Transplant Society (SET), Spanish Society of Nephrology (SEN) i Spanish Pediatric Nephrology Association (AENP) (Zuber 2012, Campistol 2013). Obie rekomendują wczesne zastosowanie ekulizumabu u pacjentów z klinicznym podejrzeniem aHUS oraz u pacjentów z nawracającym aHUS po przeszczepie nerki.³⁸

Zgodnie z opublikowanymi wytycznymi^{38,40}:

- uważa się, że ekulizumab ma większą skuteczność niż wymiana/wlew osocza (PE/PI) w leczeniu aHUS, mimo że nigdy bezpośrednio nie porównywano tych dwóch metod leczenia;
- kluczowa jest szybka diagnoza i wczesne rozpoczęcie leczenia (w ciągu 24 godzin);
- im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie ekulizumabem, tym lepsza poprawa funkcji nerek;
- nie ma potrzeby odkładania w czasie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem, w oczekiwaniu na wyniki badań układu dopełniacza;
- ekulizumab należy traktować jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku:
 - dzieci z aHUS,
 - dorosłych z aHUS,
 - pacjenci z potransplantacyjnymi objawami aHUS.
- pacjenci leczeni PE/PI powinni zostać przestawieni na leczenie ekulizumabem jeśli brak jest klinicznej poprawy po pięciu codziennych sesjach (kliniczną poprawę zdefiniowano jako normalizację płytek krwi, zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy (o 25%) lub znormalizowanie dehydrogenazy mleczanowej).

Najnowsze wytyczne (Loirat 2015) dotyczą diagnostyki i leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci. Autorzy tych wytycznych wskazują na konieczność stosowania ekulizumabu w pierwszej linii leczenia aHUS.

Szczegółowy opis poszczególnych wytycznych klinicznych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

2.3.6.1 Ariceta 2009

Wytyczne te opisują algorytm rozpoznania i wczesnego leczenia aHUS u dzieci w oparciu o opinie ekspertów przy braku dowodów klinicznych. Zalecenia zostały oparte na historycznym wykorzystaniu PE/PI przed wprowadzeniem szeroko dostępnego leczenia ekulizumabem.

Ze względu na czas, który jest wymagany do kompletnej diagnozy w podgrupach, konieczne jest leczenie empiryczne. Co więcej, ponieważ aHUS jest chorobą wyniszczającą, a u nawet 1/4 dzieci dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek w trakcie pierwszego epizodu choroby, wytyczne wskazują, że plazmaferezę należy

rozpocząć niezwłocznie, czyli w ciągu 24 godzin od rozpoznania aHUS. Zalecenie to nie odnosi się do chorych, u których potwierdzono zakażenie enterokrwotocznym szczepem *E. coli*.⁶⁰ Zalecany schemat leczenia obejmuje PE/PI codziennie przez 5 dni, a następnie z mniejszą częstością w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Punkt końcowy dla określenia wczesnych wyników ustalono arbitralnie po 1 miesiącu leczenia (a dokładnie w dniu 33). Wytyczne nie odnoszą się do kontynuacji aktywnego leczenia u pacjentów, którzy wydają się mieć remisję choroby. Brak również rekomendacji dotyczącej terapii pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie pod koniec pierwszego miesiąca. Autorzy wytycznych uznali, że dla niektórych pacjentów, diagnostyka etiologiczna mogła być niedostępna w tamtym czasie.

Warto zauważyć, że w ostatniej aktualizacji tej wytycznej (Johnson 2014), w której ujęto 71 pacjentów (w tym 59 dzieci) otrzymujących PE/PI, okres obserwacji ograniczono do 33 dni.⁴¹ Badanie to stanowi potwierdzenie dużej uciążliwości stosowania PE/PI w leczeniu aHUS wynikającej z: dializ, wspomagania oddychania, powikłań neurologicznych oraz działań niepożądanych związanych z zabiegiem wymiany osocza. To retrospektywne badanie praktyki klinicznej nie stanowi oceny skuteczności PE/PI.

2.3.6.2 Taylor 2010

Niniejsze wytyczne zawierają wstępny algorytm rozpoznania i leczenia aHUS w Wielkiej Brytanii, tj. przed wprowadzeniem szeroko dostępnego leczenia ekulizumabem. System GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (<http://www.gradeworkinggroup.org>) został zastosowany w celu klasyfikacji siły zaleceń (silne lub słabe) i jakości dowodów (wysoka, średnia, niska i bardzo niska). (Guyatt 2008).⁵⁹

W niejszych wytycznych zaleca się, aby wszystkim pacjentom z aHUS oferować zabieg wymiany osocza i/lub wlewu osocza (zalecenie oceniono jako słabe, jakość dowodów niska). PE/PI zostało uznane jako postępowanie doświadczalne, wdrażane ze względu na brak specyficznego leczenia aHUS w momencie publikowania wytycznych.

W odniesieniu do przeszczepu nerek u pacjentów z aHUS, wytyczne rekomendują unikanie przeszczepu nerki od żyjącego dawcy spokrewnionego z chorym (zalecenie silne, jakość dowodów średnia).⁵⁹

2.3.6.3 Zuber 2012

Niniejsze wytyczne dotyczące leczenia aHUS oparto na przeglądzie 28 opisów przypadków oraz wstępnych wynikach 37 pacjentów uczestniczących w prospektywnych badaniach klinicznych ekulizumabu. Wszyscy pacjenci z aHUS, zarówno ci bez, jak i z przeszczepionymi nerkami (nawrót choroby po przeszczepie), powinni kwalifikować się do leczenia ekulizumabem. Ekulizumab może być uznany jako optymalne leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z jednoznacznym rozpoznaniem aHUS.⁴⁰

Historia choroby, dokładne badania fizykalne i szybkie testy laboratoryjne mogą być wystarczające, aby wyeliminować większość wtórnych przyczyn HUS u dzieci. Jednakże etiologiczna diagnoza HUS u dorosłych może wymagać przeprowadzenia dalszych badań, w celu wykluczenia innych przyczyn TMA, takich jak: szczepy *E. coli* produkujące toksynę shiga (STEC), toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy, infekcje, nowotwory, leki przeciwnowotworowe uszkadzające śródbłonek i zakrzepową plamicę małopłytkową. W niektórych instytucjach, wyniki testu ADAMTS13 mogą zostać dostarczone w ciągu kilku dni, podczas gdy w innych przypadkach diagnoza mikroangiopatii zakrzepowej związanej z niedoborem ADAMTS13 może być postawiona na podstawie podstawowych objawów klinicznych. Cztery badania wykazały, że poziom kreatyniny w surowicy $>150\text{--}200\ \mu\text{mol/l}$ lub liczba płytek krwi $>30\ 000/\text{mm}^3$ niemal eliminuje diagnozę ciężkiego niedoboru ADAMTS13.⁴⁰

Nie w pełni rozwinięte postaci aHUS, z łagodnymi objawami hematologicznymi lub ich brakiem (np. brak niedokrwistości hemolitycznej lub normalna liczba płytek krwi), stanowią około 20% przypadków aHUS. U pacjentów z takimi formami aHUS należy rozważać leczenie ekulizumabem na takich samych zasadach, jak u pacjentów z w pełni rozwiniętą chorobą. Ponadto, u pacjentów leczonych PE/PI i tych, którzy przeszli przeszczep nerek, szczególną uwagę należy zwrócić na słabo wyjaśnione zjawisko niedokrwistości, które objawia się nawet w przypadku braku oczywistej mechanicznej hemolizy, zwiększonego zapotrzebowania na leki przeciwnadciśnieniowe lub niewielkiego spadku funkcji nerek. W takim przypadku pomocne może okazać się wykonanie biopsji nerek. Jeżeli próbki pobrane do biopsji wykażą nowe zmiany TMA, które mogą rozwijać się w kierunku nieodwracalnego uszkodzenia narządów, należy rozważyć rozpoczęcie terapii ekulizumabem lub przejście z terapii osoczem do leczenia ekulizumabem. Niewielka liczba doniesień sugeruje również, że ekulizumab może odwrócić związaną z aHUS niewydolność innych organów, w tym o podłożu neurologicznym i niedokrwinnym. Te wstępne wyniki podkreślają, że pacjenci z aktywnymi objawami niewydolności narządowej związanej z aHUS mogą stosować ekulizumab nawet, jeśli nie mają zaburzenia czynności nerek.⁴⁰

W trakcie klinicznej manifestacji TMA, późne włączenie leczenia ekulizumabem spowodowało częściowe odzyskanie funkcji nerek u jednego dializowanego pacjenta i całkowite odzyskanie funkcji nerek u innego dializowanego pacjenta w ciągu 120 dni. Z kolei w przypadku dwóch innych dializowanych pacjentów (odpowiednio przez 90 dni i 150 dni) niemożliwe było przerwanie dializ na początku terapii ekulizumabem. W związku z powyższym, wnioski dotyczące korzystnych efektów późniejszego wprowadzenia terapii ekulizumabem u pacjentów z aHUS dializowanych przez długi okres czasu wydają się być niespójne.

2.3.6.4 Campistol 2013

Niniejszy dokument zawiera zalecenia dotyczące rozpoznania różnicowego i leczenia aHUS, opracowane na podstawie dostępnych dowodów naukowych i klinicznych.²³ Mimo, że informacje z prospektywnych badań klinicznych nie są dostępne dla PE/PI, jest ona jedyną terapią z wyboru stosowaną w leczeniu aHUS od kilku lat (w leczeniu stosuje się intensywne wlewy osocza z częstotliwością uzależnioną od aktywności choroby). W dokumencie podkreślono, że skuteczny schemat leczenia PE/PI musi jeszcze zostać ustalony, a długoterminowy wpływ takiej terapii na czynność nerek nie został jeszcze w pełni poznany.

W wielu przypadkach, u pacjentów z aHUS leczonych ekulizumabem zgłaszano dobrą odpowiedź kliniczną. Na podstawie tych wyników, FDA (Food and Drug Administration) w Stanach Zjednoczonych i EMA w Europie, zatwierdziły wprowadzenie ekulizumabu w leczeniu aHUS. Od niedawna ekulizumab jest dostępny w Hiszpanii. Zatwierdzenie ekulizumabu jako leku pierwszego wyboru w terapii aHUS przyczyniło się do znaczącej poprawy leczenia pacjentów.²³

W wytycznych Campistol opisuje terapię ekulizumabem i PE/PI w leczeniu aHUS w populacji dzieci i dorosłych. Biorąc pod uwagę trudności techniczne związane ze stosowaniem PE/PI u dzieci (ze względu na wielkość ciała), jak również potencjalne powikłania wynikające ze stosowania wyżej wymienionej terapii, wczesne zastosowanie ekulizumabu w populacji dziecięcej jest szczególnie wskazane. W przypadku podejrzenia aHUS u dzieci, jako leczenie pierwszego wyboru zaleca się przyjmowanie ekulizumabu.

U dorosłych pacjentów z podejrzeniem aHUS także zaleca się wczesne leczenie ekulizumabem. W przypadku, gdy możliwość zastosowania ekulizumabu opóźnia się, wskazane jest wczesna i intensywna PE, stosowana do momentu aż ekulizumab będzie dostępny.²³

Przed zastosowaniem terapii ekulizumabem konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciw *Neisseria meningitidis*. W przypadku gdy leczenie ekulizumabem nie może zostać opóźnione, terapię ekulizumabem można wdrożyć równocześnie z profilaktyką antybiotykową. W populacji pacjentów, u których wykazano obecność przeciwciał anty-CFH i którzy stosują PE/PI, konieczna jest terapia immunosupresyjna oraz leczenie wspomagające lekami przeciwnadciśnieniowymi lub na anemię.

Leczenie pacjentów z aHUS, będących po przeszczepie nerek, powinno odbywać się na takich samych zasadach, jak leczenie pacjentów którzy nie przeszli zabiegu transplantacji, tj. opierać się na wczesnym podaniu ekulizumabu.²³

2.3.6.5 Loirat 2015

W niniejszym dokumencie opisano zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci.⁴² Autorzy wytycznych podkreślają, że

dostępność pierwszego leku bezpośrednio blokującego aktywację układu dopełniacza jakim jest ekulizumab, radykalnie zmieniła perspektywy rokownicze chorych, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę, że procedura PE wciąż wiąże się z występowaniem powikłań w populacji dzieci pomimo poczynionych usprawnień technicznych.⁴²

Rekomendacje praktyki klinicznej zalecają stosowanie ekulizumabu jako pierwszej linii leczenia u dzieci, co może skutkować uniknięciem wymiany osocza i zapobiegać powikłaniom związanym z cewnikowaniem żył. W takich przypadkach potwierdzenie mutacji dopełniacza nie jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli jest to możliwe, leczenie ekulizumabem należy rozpocząć w ciągu 24-48 godzin od wystąpienia objawów lub od przyjęcia do szpitala. Jeśli ekulizumab nie jest dostępny, należy rozpocząć stosowanie PE (lub PI jeśli PE nie jest możliwe). Taki schemat leczenia zgodny jest z wytycznymi z 2009 r.⁴²

U dzieci, które rozpoczęły stosowanie PE/PI jako terapii pierwszego rzutu w fazie leczenia początkowego zalecane jest zaprzestanie dotychczasowej terapii i podjęcie leczenia ekulizumabem w przypadku potwierdzenia rozpoznania aHUS. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie PE/PI również powinni przejść na terapię ekulizumabem. To zalecenie opiera się na danych świadczących o tym, że wczesne podjęcie leczenia ekulizumabem daje pacjentowi największe szanse na optymalne przywrócenie czynności nerek.⁴²

Autor wytycznych nie rekomenduje zmiany terapii w populacji pacjentów z brakiem objawów świadczących o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej oraz o prawidłowej funkcji nerek (eGFR >90 ml/min/1.73 m², brak białkomoczu, krwimoczu, nadciśnienia tętniczego wymagającego terapii wielolekowej), u których terapia PE/PI nie jest związana z występowaniem powikłań wynikających ze stosowania tej procedury. Z kolei zmiana terapii na ekulizumab powinna być rozważana w populacji pacjentów z objawami klinicznymi typowymi dla hemolizy (LDH > ULN, haptoglobina poniżej dolnej granicy normy) lub z mikroangiopatią zakrzepową rozwijającą się w nerkach (izolowany białkomocz lub powoli wzrastający poziom kreatyniny z aktywną postacią mikroangiopatii zakrzepowej potwierdzonej biopsją nerki).

Uzasadnione jest również rozważenie leczenia ekulizumabem w przypadku pacjentów wymagających co najmniej 3-4 miesięcznych dializ i kontynuowanie jego przyjmowania przez okres 3-6 miesięcy w celu umożliwienia oceny korzyści płynących z terapii ekulizumabem. Wytyczne wskazują również, że w populacji pacjentów po przeszczepie nerki, u których nastąpił nawrót aHUS, leczenie ekulizumabem nie kończy się pełnym odzyskaniem funkcji nerek. Mając to na uwadze, Loirat zaleca podjęcie profilaktyki ekulizumabem u wszystkich pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu aHUS po przeszczepie.⁴²

Konsekwencje przerwania stosowania ekulizumabu są do tej pory mało poznane. Autorzy wytycznych nie zalecają rozpatrywania przerwania leczenia u pacjentów we wczesnej

fazie choroby, w trakcie jej nawrotu oraz u dzieci, które nie w pełni odzyskały prawidłową funkcję nerek.

2.3.7 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) i innych pod względem rekomendacji zastosowania ekulizumabu (Soliris) u pacjentów z aHUS:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency (DMA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 5 rekomendacji dla leku Soliris wydanych przez: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* oraz *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA.

Kraj	Agencja	Rekomendacja	Data	Komentarz
Wielka Brytania	NICE ⁴³	pozytywna	01.2015	NICE rekomenduje finansowanie ekulizumabu (Soliris, Alexion) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Rekomendacja zależy od następujących ustaleń: <ul style="list-style-type: none"> • nadzorowania wykorzystania ekulizumabu przez grupę ekspertów, • systemu monitorowania rejestrującego <ul style="list-style-type: none"> ○ liczbę osób z rozpoznaniem aHUS, ○ liczbę pacjentów leczonych ekulizumabem, ○ dawki i czas trwania leczenia, • protokołu określającego rozpoczęcie i kończenie leczenia ekulizumabem, • programu badawczego opracowyującego solidne metody oceny umożliwiające określenie odpowiedniego czasu na przerwanie leczenia lub dostosowanie dawki ekulizumabu.
Szkocja	SMC ⁴⁴	brak rekomendacji	02.2012	Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC zgłoszenia dotyczącego ekulizumabu w leczeniu pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) w wyniku czego SMC nie rekomenduje jego stosowania w ramach NHS.
Kanada	CADTH ⁴⁵	negatywna (finansowany w prowincji Ontario)	07.2013	Przyczyny rekomendacji: W dwóch niekontrolowanych prospektywnych badaniach zidentyfikowano istotne ograniczenia, w tym brak jasnych kryteriów diagnostycznych aHUS, brak grupy kontrolnej uniemożliwiający ocenę różnic w wynikach zdrowotnych, krótki czas obserwacji, brak danych dotyczących klinicznie istotnych wyników zdrowotnych dla pacjentów z aHUS. W związku z powyższym korzyści kliniczne stosowania ekulizumabu nie mogą zostać odpowiednio ocenione. Ekulizumab jest refundowany przez rząd Ontario w leczeniu aHUS dzięki tymczasowej umowie o finansowaniu (pomimo negatywnej rekomendacji CADTH).
Francja	HAS ⁴⁶	pozytywna	09.2012	Rada Przejrzystości rekomenduje umieszczenie preparatu Soliris na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego we wskazaniu leczenia pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowy (aHUS) oraz w dawkach dopuszczonych do obrotu.
Australia	PBAC ⁴⁷	pozytywna	09.2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) rekomenduje finansowanie leku Soliris w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

2.3.8 Zakres świadczenia gwarantowanego

2.3.8.1 Świadczeniobiorcy

Chorzy są kwalifikowani do leczenia przez Zespół Koordynacyjny do spraw chorób rzadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Włączenie do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta i oceny skuteczności stosowanego leczenia.

2.3.8.2 Kryteria włączenia do programu

Pacjenci z aHUS, u których występuje mikroangiopatia zakrzepowa (TMA), charakteryzująca się jednym z poniższych:

- udowodnione zużycie płytek krwi, mierzone jako niedobór płytek krwi (trombocytopenia), lub spadek liczby płytek krwi;
- hemolizę mikroangiopatyczną (zwiększony poziom LDH, obniżenie poziomu haptoglobiny lub schistocytów);
- TMA potwierdzona biopsją nerki;
- powikłania narządowe związane z TMA, w tym powikłania neurologiczne, żółdkowo-jelitowe, neurologiczne lub sercowo-naczyniowe.

Do leczenia kwalifikują się również pacjenci z rozpoznaniem aHUS, którzy są:

- przewlekle leczeni wymianami lub infuzjami osocza;
- w stadium Przewlekłej Choroby Nerek 2- 4, po uprzednich rzutach choroby;
- dializowani przewlekle, jeśli czas dializoterapii nie przekracza 6 miesięcy (Przewlekła Choroba Nerek, stadium: 5);
- przygotowujący do przeszczepu nerki lub nerki i wątroby;
- po przeszczepieniu nerki.

Należy wykluczyć choroby związane z TMA o podobnym obrazie klinicznym:

- Aktywność ADAMTS-13 >5%: wykluczenie diagnozy TTP,
- Negatywny test PCR w kierunku STEC lub ujemny test na obecność szczepów bakteryjnych: wykluczenie TMA spowodowanej przez infekcję STEC.

Pacjenci z aHUS zakwalifikowani do leczenia ekulizumabem muszą otrzymać szczepionkę przeciwko meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki lub profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jeśli nie jest możliwe podanie szczepionki.

Pacjenci poniżej 18 roku życia muszą zostać zaszczepieni przeciwko *Haemophilus influenzae* i infekcjom pneumokokowym i bezwzględnie przestrzegać krajowych zaleceń dotyczących szczepień w danej grupie wiekowej.

2.3.8.3 Szacowanie czasu trwania leczenia w programie

Kontynuacja leczenia ekulizumabem pacjentów z aHUS jest wskazana przez całe życie, chyba że przerwanie leczenia jest klinicznie uzasadnione. W badaniach klinicznych dla aHUS zaobserwowano ciężkie powikłania TMA po przerwaniu leczenia ekulizumabem. W przypadku przerwania leczenia ekulizumabem, pacjenci z aHUS powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej.

2.3.8.4 Kryteria wykluczenia

Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.4 Epidemiologia

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy jest chorobą ultrarazadką, dlatego dane dotyczące rozpowszechnienia są mocno ograniczone. Rozpowszechnienie aHUS w Anglii oszacowano w oparciu o dane NHS North East na poziomie 5,5 osób na milion.⁴⁸ Brak jest opublikowanych danych dotyczących rozkładu rozpowszechnienia aHUS w populacji dorosłych w porównaniu z populacją dzieci. Na podstawie aktualnej wiedzy rynkowej podmiotu odpowiedzialnego i szerokiego przedziału wiekowego pacjentów z aHUS obserwowanych w badaniach klinicznych dla ekulizumabu, można przypuszczać, że prawdopodobieństwo klinicznej manifestacji aHUS jest równie prawdopodobne u dzieci i dorosłych.

Zgodnie z publikacją Fremeaux-Bacchi 2013 roczna częstość występowania aHUS wynosi 0,23 na milion osób.⁴⁹ Inne dostępne dane szacują rozpowszechnienie aHUS w zakresie od 3,3 do 5,5 pacjentów na milion, podając rozpowszechnienie u dzieci (<18 roku życia) na poziomie 3,3 przypadków na milion.⁵⁰ Częstość występowania aHUS szacowana jest na poziomie 0,6 osób na milion, co jest założeniem opartym na danych otrzymanych z oddziałów nefrologii w Wielkiej Brytanii w latach 2009-2010 (dane dostarczone przez prof. Tim Goodship, 2012) i odzwierciedla przewidywane nowo zdiagnozowane przypadki aHUS w 2013 roku. Według ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii jest wysoce prawdopodobne, że nie wszystkie przypadki aHUS na terenie Wielkiej Brytanii zostały zidentyfikowane i zdiagnozowane.

Polskie dane epidemiologiczne dla aHUS są mocno ograniczone. Roczny współczynnik zapadalności wynosi około 0,2/100 000⁵¹. Przyjmując dane demograficzne Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 roku⁵², szacując liczbę mieszkańców Polski na poziomie 38 502 396 osób, roczna zapadalność wynosi około 77 chorych.

2.5 Interwencja (ChPL)

Opis interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL, European Medicines Agency) z datą ostatniej aktualizacji 23 kwietnia 2015 r.⁵³

2.5.1 Nazwa produktu leczniczego

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2.5.2 Skład jakościowy i ilościowy

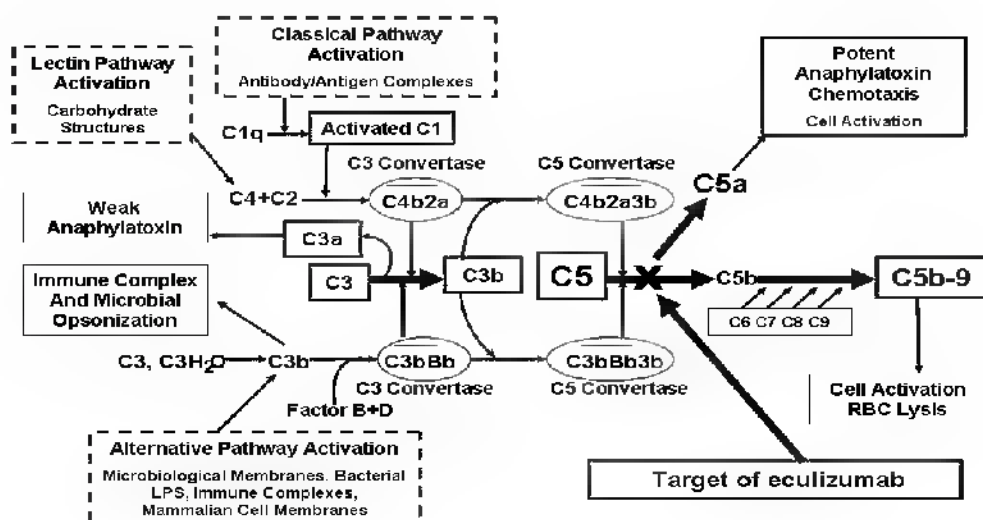
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną przez European Medicines Agency ekulizumab jest sterylnym, klarownym, bezbarwnym, pozbawionym konserwantów roztworem do infuzji dożylnych. Jedna fiolka 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml.

2.5.3 Mechanizm działania

Ekulizumab jest rekombinowanym, humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG2/4κ, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji.

Ekulizumab jest pierwszym w swojej klasie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie i silnie blokuje końcową fazę aktywacji dopełniacza. Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9 (ang. membrane attack complex, MAC). Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.^{23,53,54}

Rysunek 1. Kaskada układu dopełniacza i miejsce działania ekulizumabu (źródło: Alexion).



W aHUS zaburzenia regulacji aktywności układu dopełniacza prowadzą do niekontrolowanej ostatecznej aktywacji dopełniacza, prowadząc do przewlekłej aktywacji płytek krwi, uszkodzenia komórek śródbłonna i układowej TMA. U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania ekulizumabu.

2.5.4 Zarejestrowane wskazania

Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (EU/1/07/393/001) ważne w całej Unii Europejskiej dla ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

2.5.5 Dawkowanie i sposób podania

Ekulizumab jest dostarczany w postaci 300 mg fiołki jednorazowego użytku zawierającej 30 ml sterylnego roztworu ekulizumabu 10 mg/ml pozbawionego konserwantów.

Dorośli pacjenci z aHUS

Zgodnie z ChPL zatwierdzoną przez EMA schemat dawkowania w aHUS u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie,

- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni.

Dzieci z aHUS

U dzieci i młodzieży z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu Soliris jest następujący:

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
5 do \leq 10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie
10 do \leq 20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie
20 do \leq 30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie
30 do \leq 40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie
> 40 kg	900 mg co tydzień x4	1,200 mg w 5 tygodniu; then 1,200 mg co 2 tygodnie

W przypadku dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza lub przetaczanie osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza).

Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
Plazmafereza lub przetoczenie osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po przetoczeniu osocza
	≥ 600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥ 300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Diagnostyka w momencie włączenia do program powinna obejmować:

- Liczbę płytek krwi

- Ocenę hemodializy poprzez poziom LDH, haptoglobiny, lub schistocytów
- Ocenę aktywności ADAMTS13
- Obecność STEC (test PCR lub hodowla kultur bakterii)

Monitorowanie leczenia

Pacjenci z aHUS powinni być monitorowani w kierunku rozpoznania TMA poprzez oznaczenie liczby płytek krwi, poziomu LDH w surowicy oraz poziomu kreatyniny w surowicy. Pacjenci powinni być również monitorowani z uwagi na ryzyko uszkodzenia narządów związane z TMA, w tym powikłania ze strony nerek, układu pokarmowego, powikłania neurologiczne i/lub sercowo-naczyniowe.

Pacjenci z aHUS mogą wymagać dostosowania dawki w zalecanym schemacie dawkowania 14 ± 2 dni podczas fazy podtrzymującej (co 12 dni).

Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wczesnych objawów infekcji meningokokowej, ocenianych natychmiast, jeśli istnieje podejrzenie zakażenia, i leczonych odpowiednimi antybiotykami, jeśli zachodzi taka konieczność.

Należy przerwać podawanie ekulizumabu w przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji infuzyjnych i zastosować odpowiednie leczenie.

Kontynuacja leczenia ekulizumabem pacjentów z aHUS jest wskazana przez całe życie, chyba że przerwanie leczenia jest klinicznie uzasadnione.

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Aktualne wytyczne regulacyjne zwracają uwagę na potencjalne ryzyko wystąpienia objawów TMA po odstawieniu ekulizumabu. Ciężkie powikłania TMA obserwowano od 4 do 127 tygodni po zaprzestaniu leczenia ekulizumabem we wszystkich czterech prospektywnych badaniach klinicznych.

- W sumie 61 pacjentów (w tym 21 pacjentów pediatrycznych) przerwało leczenie ekulizumabem dla mediany okresu obserwacji 24 tygodnie. U 12 pacjentów po przerwaniu leczenia zaobserwowano piętnaście ciężkich powikłań TMA, a dodatkowe 2 poważne powikłania TMA wystąpiły u 2 pacjentów otrzymujących zredukowaną dawkę ekulizumabu.
- Ciężkie powikłania TMA wystąpiły u pacjentów, niezależnie od zidentyfikowanych mutacji genu dopełniacza, wysokiego ryzyka polimorfizmu lub obecności autoprzeciwciał CFH.
- Dodatkowe wystąpiły poważne powikłania medyczne, w tym ciężkie pogorszenie czynności nerek, hospitalizacje związane z chorobą i progresja do ESRD z koniecznością dializowania.
- Pomimo ponownego włączenia ekulizumabu, u jednego z pacjentów nastąpiła progresja do ESRD, a u innego pacjenta niewydolność wielonarządowa i zgon

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z aHUS, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii, z zastrzeżeniem, że monitorowanie może być niewystarczające, aby przewidzieć i uniknąć ciężkich powikłań TMA po przerwaniu leczenia ekulizumabem. Wystąpienie poważnych powikłań po przerwaniu leczenia, związanych z ciężką zakrzepową mikroangiopatią, można stwierdzić na podstawie (i) zmiany jakichkolwiek dwóch lub powtarzającej się zmiany któregośkolwiek z następujących parametrów: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem Soliris, lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris; lub zwiększenia aktywności LDH o co najmniej 25% w porównaniu ze stanem początkowym lub z minimum obserwowanym podczas leczenia produktem Soliris; lub (ii) któregośkolwiek z następujących: zmiana stanu psychicznego lub drgawki; dusznica bolesna lub duszności; lub zakrzepica. Należy obserwować pacjentów, którzy przerywają leczenie produktem Soliris przez co najmniej 12 tygodni w celu obserwacji wystąpienia ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii. Jeżeli po przerwaniu leczenia produktem Soliris wystąpi powikłanie w postaci zakrzepowej mikroangiopatii, należy rozważyć: ponowne zastosowanie leczenia produktem Soliris, podtrzymujące leczenie z zastosowaniem osocza lub odpowiednie dla danego narządu metody podtrzymujące, w tym podtrzymywanie czynności nerek za pomocą dializ, czynności oddechowych za pomocą mechanicznej wentylacji lub podawania leków przeciwzakrzepowych.

Sposób podawania

Nie należy podawać leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Produkt Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylniej, zgodnie z poniższym opisem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Rozcieńczony roztwór produktu Soliris należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w przypadku dorosłych pacjentów oraz 1-4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi.

Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylniej. W razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego podczas podawania produktu Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylniej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do poniżej 18 lat) oraz czterech godzin u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

2.5.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie rozpoczynać leczenia produktem Soliris u pacjentów z aHUS:

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitides*,
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* lub nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

2.5.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie), a najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz badań klinicznych dotyczących PNH i aHUS. Działania niepożądane, zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem zalecanej terminologii. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane odnotowane u 302 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących PNH i aHUS oraz po dopuszczeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica meningokokowa, zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> , bakteryjne zapalenie stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, opryszczka wargowa, zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusowe	meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wywołane przez <i>Neisseria</i> , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> , ropień, zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie dziąseł, zakażenia, zapalenie zatok, liszajec, zakażenie zęba
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nie zbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, leukopenia, hemoliza	koagulopatia, aglutynacja czerwonych krwinek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, niedokrwistość, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktyczna	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			choroba Basedowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		osłabione łaknienie	jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			depresja, niepokój, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny, zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku	omdlenia, drżenia, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, podrażnienie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia serca			kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie	nadciśnienie złośliwe, nadciśnienie, krwiaki, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani, wyciek z nosa	krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, niestrawność	zapalenie otrzewnej, refluks żołądkowoprzełykowy, wzdęcia brzucha, bóle dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, łysienie, świąd	pokrzywka, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny, odbarwienie skóry, nadmierna potliwość, suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi, bóle kończyn	szczękościsk, obrzęk stawów

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nie zbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, krwiomocz, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, gorączka, dreszcze, zmęczenie, astenia, dolegliwości grypopodobne	ból w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, wynaczynienie, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne		dodatni odczyn Coombsa	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			reakcja w miejscu infuzji

Zalecenia dla lekarzy dotyczące przepisywania leku powinny być przygotowane osobno dla każdego wskazania i zawierać przedstawione niżej kluczowe informacje:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz posocznicy, w szczególności powodowanych przez bakterie *Neisseria meningitidis*. Każdego pacjenta należy obserwować, czy nie wystąpiły u niego objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- Konieczne jest szczepienie pacjenta przeciwko *Neisseria meningitidis* na dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu i (lub) zapobiegawcze podawanie antybiotyków.
- Konieczne jest szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae*.
- U pacjentów leczonych ekulizumabem istnieje istotne ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. Osoby należące do fachowego personelu medycznego należy pouczyć, aby zwracały uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. W celu zmniejszenia ryzyka osobom tym należy udzielić praktycznej porady.

- Mogą wystąpić reakcje poinfuzyjne, między innymi reakcja anafilaktyczna; zaleca się obserwowanie pacjenta po infuzji.
- Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ogólnego wpływu leku w czasie ciąży. Ekulizumab można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne. U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do pięciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia i do pięciu miesięcy po jego zakończeniu.
- Ryzyko pojawienia się przeciwciał specyficznych względem ekulizumabu.
- Problemy związane z bezpieczeństwem stosowania u dzieci.
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnieniu podania, jej objawy przedmiotowe i podmiotowe, obserwacja oraz sposoby leczenia (dotyczy pacjentów z aHUS).
- Konieczne jest udzielenie wyjaśnień oraz upewnienie się, że pacjent i (lub) opiekun zrozumiał:
 - ryzyko związane z leczeniem ekulizumabem;
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia oraz zalecane sposoby działania;
 - zalecenia dla pacjenta i (lub) opiekuna oraz ich treść;
 - konieczność noszenia przez pacjenta przy sobie karty dla pacjenta dotyczącej bezpieczeństwa stosowania oraz informowania pracowników służby zdrowia, że pacjent przyjmuje ekulizumab;
 - wymagania związane ze szczepieniami i zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków przed rozpoczęciem leczenia;
 - wprowadzenie do rejestrów.
- Szczegóły rejestrów PNH i aHUS oraz sposób rejestracji pacjentów.

2.6 Charakterystyka technologii opcjonalnych

2.6.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych (wersja 2.1) wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym analizy klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

2.6.2 Charakterystyka komparatorów

Jak wspomniano w rozdziale 2.3.5, postępowanie terapeutyczne w przypadku aHUS zostało ograniczone do leczenia wspomagającego, w tym wlewu/wymiany osocza, przewlekłego dializowania lub przeszczepu nerki. Dla żadnej z tych metod leczenia nie zaobserwowano pozytywnego wpływu na śmiertelność lub stan zdrowia pacjenta. Leczenie wspomagające nie uwzględnia niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, nie zmniejsza wyzwalanej przez układ dopełniacza mikroangiopatii zakrzepowej, nie poprawia czynności nerek, nie zmniejsza progresji do ESRF i nie wpływa korzystnie na przeżycie pacjentów. Ponadto, dostępne opcje leczenia wspomagającego przyczyniają się do dalszego pogorszenia jakości życia i stanowią istotny czynnik ryzyka dla pacjentów z aHUS.¹³ Dotychczas nie zostały opublikowane polskie wytyczne kliniczne dotyczące aHUS, opracowane przez niezależne instytucje.

Należy zauważyć, że leczenie podtrzymujące nie może być prawdziwym komparatorem, ponieważ jest niespecyficzne, niezarejestrowane lub niewskazane w leczeniu aHUS. Ze względu na brak dowodów skuteczności płynących z kontrolowanych badań klinicznych jest ono stosowane tylko w kontekście historycznym (PE/PI) lub w celu przywrócenia funkcji nerek (dializa lub przeszczep). Te opcje leczenia wspomagającego zostały omówione w niniejszym raporcie ze względu na brak prawdziwych komparatorów dla ekulizumabu dostępnych w tym wskazaniu.

2.6.2.1 Wymiana osocza/wlew osocza (PE/PI)

Brak jest prospektywnych lub kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w celu ustalenia bezpieczeństwa lub skuteczności PE/PI w aHUS.⁵⁵ Dostępne dane pochodzące z retrospektywnych serii przypadków lub anegdotycznych opisów przypadków o krótkim horyzoncie czasowym wskazują na złe rokowanie dla pacjentów z

aHUS stosujących intensywne wlewy/wymiany osocza.¹⁵ Mimo stosowania PE/PI, u 33% do 40% pacjentów dochodzi do zgonu lub konieczności dializy z powodu aHUS.^{10,11,15} Po 3 latach 79% pacjentów umiera, rozwija ESRF lub utrzymuje trwałe uszkodzenie nerek.¹⁰ Ostatecznie, 32% pacjentów umiera w ciągu 4,4 roku mimo dostępu do PE/PI.¹⁶

Ze względu na fakt, że PE/PI nie odnosi się bezpośrednio do przewlekłej niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, pacjenci stosujący tę terapię narażeni są na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań. Podwyższona aktywność dopełniacza (około 4-krotnie wyższa niż u zdrowych pacjentów) nadal utrzymuje się u chorujących na aHUS, którzy otrzymują PI.⁵⁶ W badaniu analizującym poziomy aktywacji ścieżki dopełniacza, poziom czynnika Ba okazał się 5-krotnie wyższy u pacjentów z aHUS w porównaniu do zdrowych ochotników. W populacji pacjentów stosujących PE/PI aktywacja dopełniacza była podwyższona w takim samym stopniu co w populacji niestosującej tej terapii.⁵⁷ Najnowsza analiza 116 pacjentów z Rejestru HUSnet wykazała, że w horyzoncie rocznym pacjenci otrzymujący PE/PI uzyskali stosunkowo słabe wyniki w porównaniu do pacjentów niestosujących tej terapii pod względem takich punktów końcowych jak: występowanie nadciśnienia, upośledzenie funkcji nerek oraz następstwa neurologiczne.⁵⁸ Brak skuteczności PE/PI jest potwierdzony badaniami. Wskazują one, że pomimo stosowania PE/PI aktywacja płytek krwi i TMA utrzymuje się w czasie, co oznacza, że leczenie to nie jest bezpośrednio ukierunkowane na przyczynę procesu chorobowego.^{7,9}

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania PE/PI w populacji dzieci świadczą o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa tej terapii.¹⁴ W wyniku obserwacji odnotowano występowanie takich działań niepożądanych jak: niedociśnienie tętnicze wymagające uzupełniania płynów (48%), hipokalcemia (64%), ciężka niedokrwistość (48%) i reakcje alergiczne (24%). Spośród działań niepożądanych w miejscu iniekcji (tj. związanych z dostępem żylnym) najczęściej odnotowywano zakażenia związane z cewnikiem (16%), zakrzepice związane z cewnikiem (12%) oraz niedrożności żyły głównej (20%).¹⁴

Przed wprowadzeniem ekulizumabu dwie grupy doradcze opracowały wytyczne dla lekarzy na temat stosowania PE/PI w leczeniu aHUS. Dokumenty opublikowane w 2009 roku dostarczają rekomendacje, które nie są oparte na dowodach mówiących o stosowaniu PE/PI jako początkowej opcji leczenia podtrzymującego. Warto zauważyć, że w związku z powyższym, autorzy jednej wytycznej rozważyli siłę tego dokumentu jako "słabą" i jakość dowodów na poparcie zalecenia jako "niską".⁵⁹ Tymczasem autorzy drugich wytycznych zaznaczają, że: "Te wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia inicjującego aHUS (przy użyciu PE/PI) mają na celu zaproponowanie podejścia terapeutycznego opracowanego jedynie w oparciu o opinie (co spowodowane jest brakiem dowodów klinicznych)".⁶⁰

2.6.2.2 Dializa

Podobnie jak PE/PI dializy (otrzewnowe i hemodializy) nie są bezpośrednio ukierunkowane na aktywację dopełniacza lub układowe uszkodzenie narządów obserwowane u pacjentów z aHUS. Dowodem na to jest trwająca TMA u pacjentów z aHUS poddawanych dializie.^{19,29,30}

Zakrzepowa mikroangiopatia zwiększa ryzyko wczesnej śmiertelności u dializowanych pacjentów z aHUS.⁶¹ W populacji pacjentów z niewydolnością nerek spowodowaną przez zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS/aHUS) mikroangiopatia zakrzepowa obserwowana jest u 11,3% chorych w ciągu 1. roku oraz u około 4,5% chorych w kolejnych latach, podczas gdy u pacjentów dializowanych, u których nie występuje HUS częstość występowania TMA wynosi niezmiennie 0,3% rocznie.⁶¹ Roczne przeżycie po dodatkowym epizodzie TMA u pacjentów dializowanych z powodu aHUS wynosi tylko 58%. Nawet w przypadku braku kolejnej manifestacji TMA rozwój dodatkowych zmian w nerkach trwa i może zostać spotęgowany przez przewlekłą hemodializę.⁶² Wszystkie powyższe dowody wskazują na to, że wysoka śmiertelność u dializowanych pacjentów z aHUS związana jest z trwającą TMA.

Pacjentów z aHUS, u których rezygnuje się z dializy, cechuje znaczne zmniejszenie wskaźnika przeżycia w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów dializowanych. Ogólny 5-letni wskaźnik przeżycia chorych dializowanych w 2004 roku w Stanach Zjednoczonych i Europie wynosił tylko 35% do 39%, co wskazuje ogólnie na słabe wyniki długoterminowe.^{63,64} Dane te zgadzają się z całkowitym 5-letnim przeżyciem pacjentów dializowanych w Szwecji w ostatniej dekadzie, który wynosił 35%.⁶⁵ Przyczyny śmierci u pacjentów z ESRF przewlekle dializowanych są liczne i pokrywają się z powikłaniami układowymi TMA, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia serca, zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, choroby naczyń mózgowych, krwotok w przewodzie pokarmowym, infekcja płucna lub infekcja wirusowa.⁶⁴

2.6.2.3 Przeszczep nerki

Podobnie jak PE/PI i dializy, przeszczep nerki także nie eliminuje trwającej, niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, która prowadzi do postępującej choroby ogólnoustrojowej i przedwczesnych zgonów u pacjentów z aHUS. Pacjenci z aHUS po przeszczepie nerki nadal narażeni są na ryzyko utraty przeszczepu, powikłania neurologiczne, sercowo-naczyniowe i ze strony układu pokarmowego oraz co ważne, przedwczesny zgon.^{4,5,23,66,67,68,69}

Przed wprowadzeniem ekulizumabu jedynie kilku pacjentom z aHUS zaproponowano możliwość transplantacji nerki, co spowodowane było niedopuszczalnie wysokim ryzykiem niepowodzenia przeszczepu, wynikającym z kontynuacji procesu chorobowego.⁷⁰ Pacjenci skazani byli zatem na długotrwałe dializy wraz z towarzyszącą im wysoką śmiertelnością i zachorowalnością opisaną powyżej. Po przeszczepie nerki,

brak stosowania ekulizumabu skutkuje niekontrolowaną przewlekłą aktywacją dopełniacza, która kończy się utratą przeszczepu u 66% dzieci oraz u 55% dorosłych, jak również utrzymuje się proces zapalny i TMA innych organów.^{4,10,59} Mając na uwadze te czynniki, izolowany przeszczep nerki jest generalnie przeciwwskazany u pacjentów z aHUS.⁶⁶

2.6.3 Status finansowania komparatorów

2.6.3.1 Wymiana/wlew osocza (PE/PI)

Wycenę punktową PE/PI przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Załącznik 2)⁷¹ oraz informatora o umowach NFZ.

Tabela 4. Wycena punktu dla świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie leczenia szpitalnego - plazmafereza.

Kod produktu	Nazwa procedury	Punkty	Wartość punktu (zł)	Koszt procedury (zł)
5.52.01.0000938	Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	75	52	3900

2.6.3.2 Dializa

Wycenę punktową dializ przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Załącznik 1)⁷² oraz informatora o umowach NFZ.

Tabela 5. Wycena punktowa dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – hemodializa (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.12).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu (zł)	Wycena punktu (zł)
Dolnośląski	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	7 167 582,00	414,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	7 998 066,00	414,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	4 406 616,00	414,00
Lubuski	Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze	6 741 576,00	414,00
Łódzki	Niepubliczny Zakład Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej Avitum	8 950 266,00	414,00
Małopolski	Centrum Dializ Fresenius	12 974 760,00	414,00
Mazowiecki	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	5 862 240,00	414,00

Opolski	Centrum Dializa – Opieka Specjalistyczna	4 058 028,00	414,00
Podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum w Przemyślu	6 532 920,00	414,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	6 288 170,00	414,00
Pomorski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum Gdańsk Kartuska	8 331 336,00	414,00
Śląski	Centrum Dializ Fresenius Nephrocare	7 964 532,00	414,00
Świętokrzyski	Centrum Dializ Fresenius	5 433 750,00	414,00
Warmińsko-Mazurski	Diaverum Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	7 142 328,00	414,00
Wielkopolski	Centrum Dializ Fresenius	5 435 820,00	414,00
Zachodniopomorski	Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	5 298 786,00	414,00
Mediana ceny* produktu			414,00

* 1 punkt – punkty dla hemodializy są określone w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Załącznik 1).

Tabela 6. Wycena punktowa dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – dializa otrzewnowa (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu (zł)	Wycena punktu (zł)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	1 278 502,00	12,40
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	1 600 992,00	12,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	2 060 856,00	12,00
Lubuski	B.Braun Avitum Poland Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	509 283,60	11,40
Łódzki	Niepubliczny Zakład Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej Avitum	2 687 634,00	12,78
Małopolski	Centrum Dializ Fresenius	3 388 948,16	12,22
Mazowiecki	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	451 440,00	12,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	883 792,40	12,20
Podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dializ Fresenius Nephrocare II	39 748,50	12,10
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2 334 982,31	12,19

Pomorski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum Gdańsk Kartuska	547 536,00	12,00
Śląski	Centrum Dializ Fresenius Nephrocare	4 646 137,50	12,50
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	972 000,00	12,00
Warmińsko-Mazurski	Diaverum Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	1 156 488,00	12,00
Wielkopolski	Centrum Dializ Fresenius	2 398 825,80	11,90
Zachodniopomorski	Centrum Dializ Fresenius	765 306,00	12,20
Mediana ceny* produktu		216,90	

* 18 punktów – punkty dla dializy otrzewnowej są określone w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Załącznik 1).

2.6.3.3 Przeszczep nerki

Wycenę punktową transplantacji nerki przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Załącznik 1).⁷¹

Tabela 7. Wycena punktu dla świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie leczenia szpitalnego – przeszczep nerki.

Kod grupy	Kod produktu jednostkowego	Nazwa procedury	Punkty	Wartość punktu (zł)	Koszt procedury (zł)
L94	5.5.1.01.0011094	Przeszczepienie nerki >17 r.ż.	843	52	43 836
L96	5.5.1.01.0011096	Przeszczepienie nerki <18 r.ż.	931	52	48 412

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania ekulizumabu u pacjentów z aHUS.

Ze względu na charakter choroby (choroba rzadka) do przeglądu włączono wszystkie rodzaje badań z wyjątkiem serii przypadków i opisów przypadków.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia do opracowania

Populacja (P):

- dzieci i dorośli z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS).

Interwencja (I):

- ekulizumab (Soliris®).

Komparator (C):

- niespecyficzne leczenie wspomagające:
 - wlew i/lub wymiana osocza;
 - u pacjentów z niewydolnością nerek:
 - dializy;
 - przeszczep nerki lub przeszczep łączony nerki i wątroby.

Wyniki zdrowotne (O):

- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- uniknięcie dializy;
- uniknięcie wlewu i/lub wymiany osocza;
- utrzymanie lub poprawa funkcji nerek;
- jakość życia;
- bezpieczeństwo.

Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały zidentyfikowane jako:

- randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- prospektywne badania z grupą kontrolną;
- retrospektywne badania z grupą kontrolną;
- prospektywne badania niekontrolowane;
- retrospektywne badania niekontrolowane.

Uwzględniono również abstrakty konferencyjne w przypadku, gdy pełny tekst publikacji nie był dostępny. Brakujące dane zostały uzupełnione na podstawie nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez firmę Alexion. W przypadku poufnych informacji naukowych nieopublikowane dane zostały utajnione.

Na użytek analizy przyjęto założenie, że czas leczenia ekulizumabem w ramach badania nie może być krótszy niż 26 tygodni.

W strategii wyszukiwania nie stosowano filtrów ograniczających język publikacji. Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki lub francuski zostały wykluczone z analizy.

Przegląd badań wtórnych obejmował publikacje mające cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ekulizumabu w populacji pacjentów z aHUS.

3.1.2 Kryteria wyłączenia z opracowania

Przyjęto następujące kryteria wyłączenia badań z przeglądu:

- publikacje przeglądowe i przeglądy niesystematyczne;
- badania opisowe (w tym serie przypadków lub opisy przypadków);
- badania dotyczące mechanizmów choroby lub leczenia;
- badania, w których porównywano różne dawki tego samego leku;
- badania dotyczące pacjentów z typowym lub nabytym zespołem hemolityczno-mocznicowym lub bez atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

3.2 Źródła danych

W celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych i metaanaliz, przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (PubMed) – data ostatniej aktualizacji przeszukiwania: 16.09.2015,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) – data ostatniej aktualizacji przeszukiwania: 16.09.2015,
- *The Cochrane Library* – data ostatniej aktualizacji przeszukiwania: 16.09.2015.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) za pomocą bazy danych Center for Reviews and Dissemination (CRD)⁷³. Pod kątem badań wtórnych przeszukiwano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego za lek ekulizumab <http://www.alexion.com/>.

Przeprowadzono konsultacje z producentem ekulizumabu w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym prowadzonych badań klinicznych i niepublikowanych danych).

3.3 Strategia wyszukiwania

Elektroniczne bazy danych zostały przeszukane 16 września 2015 (Embase, PubMed i Cochrane Library). Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., P.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych korzystano z uprzednio zaprojektowanych strategii wyszukiwania (patrz tabele poniżej), odpowiednio dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers) i The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Ze względu na ryzyko pominięcia publikacji, nie wprowadzono ograniczeń dotyczących punktów końcowych, komparatorów, daty lub języka publikacji. Nie zastosowano także ograniczenia dotyczącego rodzaju badania. Nie używano żadnych dodatkowych filtrów.

Tabela 8. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data przeszukiwania: 16.09.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	38
#2	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	9
#3	Nonenteropathic HUS	0
#4	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS	0
#5	Non-Stx-Hus	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42
#7	eculizumab	56
#8	Soliris	8
#9	#7 OR #8	56
#10	#6 AND #9	8

Tabela 9. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data przeszukiwania: 16.09.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hemolytic uremic syndrome'/exp OR 'hemolytic uremic syndrome'	9628
#2	'eculizumab'/exp OR 'eculizumab'	2418
#3	'soliris'/exp OR 'soliris'	2347
#4	#2 OR #3	2419
#5	#1 AND #4	709

Tabela 10. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data przeszukiwania: 16.09.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	eculizumab [Supplementary Concept]	425
#2	eculizumab [Text Word]	750
#3	Soliris [Text Word]	16
#4	#1 OR #2 OR #3	750
#5	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [MeSH Terms]	251
#6	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [Text Word]	600
#7	Nonenteropathic HUS [Text Word]	1
#8	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS [Text Word]	0
#9	Non-Stx-Hus [Text Word]	6
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	607
#11	#4 AND #10	200

3.4 Selekcja badań

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., P.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdział 2.2) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego przedstawionych w rozdz. 3.1. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Badania nieopublikowane

Nieopublikowane badania zidentyfikowano na podstawie danych producenta (badania kliniczne sponsorowane przez firmę Alexion) oraz rejestrów badań klinicznych. W niniejszej analizie uwzględniono tylko badania sponsorowane przez Alexion, będące źródłem wystarczających danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu. W przypadku poufnych informacji naukowych nieopublikowane dane zostały utajnione.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ze względu na rodzaj dostępnych badań klinicznych (badania niekontrolowane) nie przeprowadzono oceny jakości dowodów.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania (M.D.), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (P.W.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodyka badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.8 Analiza statystyczna

Z uwagi na charakterystykę badań włączonych do analizy (niekontrolowane badania prospektywne i badania obserwacyjne) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy czy innej statystyki porównawczej. Analiza ma charakter opisowy i zawiera tylko wyniki podane w poszczególnych badaniach. Wyniki w poszczególnych badaniach przedstawiono za pomocą różnych statystyk. Opis metod statystycznych użytych w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka metod statystycznych zastosowanych w badaniach włączonych do przeglądu.

Kod badania	Opis użytej statystyki
C08-002 and C08-003	Wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Dla zmiennych ciągłych określano średnie [\pm błąd standardowy (SE)], mediany i zakresy, średnie metodą najmniejszych kwadratów i 95% przedziały ufności. Wszystkie wyniki przedstawiono w oparciu o dane z pierwszych 26 tygodni badania.
C10-003	Wszystkie testy statystyczne były dwustronne na poziomie istotności $\alpha = 5\%$ (brak korekty poziomu istotności dla porównań wielokrotnych), z wyjątkiem pierwszorzędowego punktu

C10-004	<p>w którym istotność ($\alpha = 5\%$) oceniano testem jednostronnym. Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, o ile nie podano inaczej.</p> <p>Przeprowadzono analizę wrażliwości na podstawie wyników uzyskanych dla populacji PP, jeśli różniły się one od tych uzyskanych dla populacji ITT. Wszystkie analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji właściwej dla analizy bezpieczeństwa.</p> <p>Wszystkie testy statystyczne były dwustronne na poziomie istotności $\alpha = 5\%$ (brak korekty poziomu istotności dla porównań wielokrotnych), z wyjątkiem pierwszorzędowego punktu w którym istotność ($\alpha = 5\%$) oceniano testem jednostronnym. Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, o ile nie podano inaczej.</p> <p>Przeprowadzono analizę wrażliwości na podstawie wyników uzyskanych dla populacji PP, jeśli różniły się one od tych uzyskanych dla populacji ITT. Wszystkie analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji właściwej dla analizy bezpieczeństwa.</p>
C09-001r	<p>Statystyki opisowe parametrów oceny skuteczności przedstawiono dla 30-dniowego okresu przed rozpoczęciem leczenia oraz w okresie leczenia (gdy tylko dane były dostępne). Zmiany parametrów oceny skuteczności występujące podczas leczenia porównywano z wartością początkową.</p> <p>Różnicę dla częstości występowania mikroangiopatii zakrzepowej przed i w trakcie leczenia ekulizumabem obliczono dla każdego pacjenta z zastosowaniem pięciokrokowego algorytmu. Wartość p obliczono dla dwustronnego testu dla par obserwacji.</p> <p>Parametry czynności nerek, kreatynina i eGFR, hemoglobina i LDH były oceniane według częstości występowania.</p>

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania ekulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego;
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu);
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień);

W celu zidentyfikowania badań wtórnych przeszukano elektroniczne bazy danych z datą przeszukiwania 17 września 2015 r. (Embase, PubMed i Cochrane Library). Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., P.W.).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:

- Rathbone 2013⁷⁴.

Dodatkowo w toku przeszukiwań stron internetowych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) odnaleziono 1 dokument będący raportem oceny technologii medycznej jaką jest ekulizumab.

Rysunek 2. Selekcja badań wtórnych włączonych do analizy (diagram QUOROM⁷⁶/PRISMA⁷⁷).

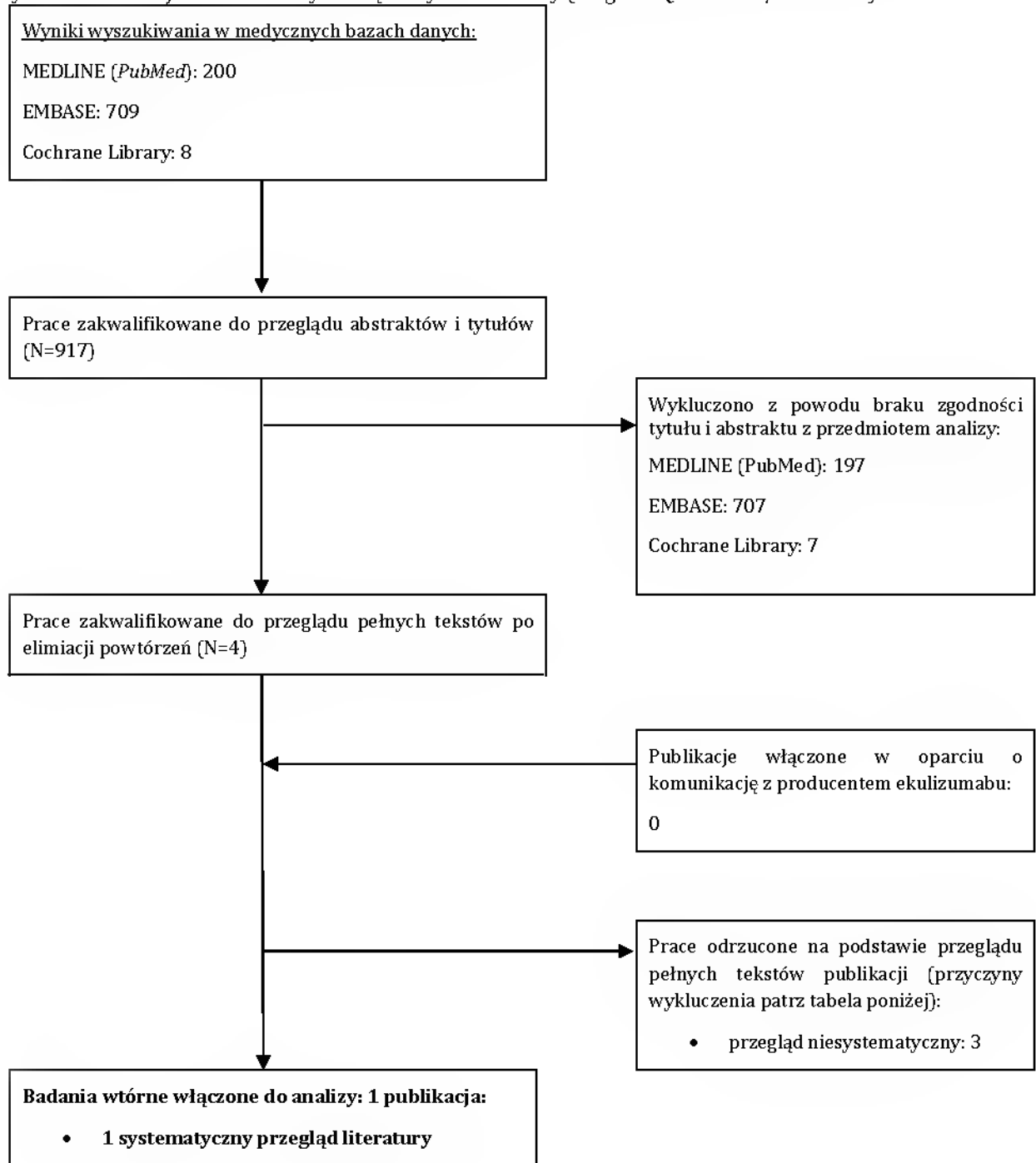


Tabela 12. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Kod	Referencja
1	Rathbone 2013	Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). <i>BMJ Open</i> (2013) 3:11 Article Number: 38. Date of Publication: 2013

Tabela 13. Badania wtórne wyłączone z przeglądu systematycznego.

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna wyłączenia
1	Nester 2013	Nester C.M, Brophy P.D. Eculizumab in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome and other complement-mediated renal diseases. <i>Current Opinion in Pediatrics</i> (2013) 25:2 (225-231). Date of Publication: April 2013	Przegląd niesystematyczny
2	Keating 2013	Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. <i>Drugs</i> . 2013 Dec;73(18):2053-66.	Przegląd niesystematyczny
3	Zuber 2012	Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. French Study Group for aHUS/C3G. <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2012 Nov;8(11):643-57.	Przegląd niesystematyczny

4.1.1 Przeglądy systematyczne

Celem badania wtórnego Rathbone 2013⁷⁴ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu w populacji pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), w porównaniu z obecnymi metodami leczenia.⁷⁴

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z ogólnymi zasadami deklaracji PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Do przeglądu włączono wszystkie rodzaje badań z wyjątkiem opisów przypadków.⁷⁴

Uwzględniono wszystkich pacjentów z rozpoznaniem aHUS; nie stosowano ograniczeń wiekowych.⁷⁴

Ekulizumab porównywano z istniejącymi metodami leczenia.⁷⁴

Przeprowadzono wyszukiwanie w 12 bazach danych. Dodatkowo przeszukiwano strony internetowe Food and Drug Administration (FDA) i Electronic Medicines Compendium, zasoby internetowe za pomocą platform Google oraz kontaktowano się z ekspertami klinicznymi. Sprawdzano również referencje odnalezionych doniesień pod kątem identyfikacji dodatkowych badań.⁷⁴

Zidentyfikowano i włączono do analizy 2 niekontrolowane, prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe badania i jedno niekontrolowane, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie retrospektywne. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników. W porównaniu do wyników początkowych, u 84% pacjentów (w badaniach prospektywnych) stwierdzono brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej. Działania niepożądane udokumentowane przez badaczy były częste, a infekcje górnych dróg oddechowych występowały u 1/3 pacjentów. W badaniach prospektywnych nie raportowano zgonów i epizodów zapalenia opon mózgowych lub posocznicy meningokokowej. Wyniki fazy przedłużonej badań do 114 tygodni wskazują, że korzyści z leczenia ekulizumabem zostają utrzymane.⁷⁴

W związku z powyższym uznano, że ekulizumab jest skuteczny w leczeniu aHUS. Konieczne są dalsze badania w celu oceny ekulizumabu, najlepiej takie, w ramach których dokonywana jest przez pacjentów samoocena wyników leczenia. Autorzy zauważają, że badania randomizowane w ultrzardkich chorobach, takich jak aHUS mogą być niewykonalne ze względu na trudności z rekrutacją wystarczającej liczby pacjentów oraz względy etyczne przeprowadzania badań RCT w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby lub zgonu. W przypadku, gdy randomizacja nie jest możliwa, w kolejnych badaniach dla ekulizumabu badacze powinni zapewnić, że ryzyko błędu w zakresie rekrutacji i selekcji pacjentów jest zminimalizowane.⁷⁴

4.1.2 Raporty HTA

Celem raportu NHSC⁷⁵ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu w populacji pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS). W raporcie przedstawiono 4 prospektywne otwarte badania z pojedynczym ramieniem (badania C08-002, C08-003, C10-003 and C10-004). Nie zidentyfikowano badań randomizowanych i badań kontrolowanych. Wyniki otrzymane w ramach badań przedstawiono jako zmiany jakie zaszły po ok. 26 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych. Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej odnotowano u 80% pacjentów w badaniu C08-002. W tym samym badaniu, u wszystkich pacjentów przerwano wymianę osocza, ponadto żaden z nich nie wymagał dializowania. Według doniesień wszyscy pacjenci utrzymali funkcje nerek po 26 tygodniach. Normalizacja liczby płytek została osiągnięta u 90% pacjentów w badaniu C08-003. Po 26 tygodniach liczba płytek krwi wzrosła o $73 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($p < 0,0001$) w porównaniu do wartości wyjściowej. W czasie trwania badania 4 z 5 pacjentów, dializowanych w momencie włączenia do badania, było w stanie przerwać dializy. Producent poinformował, że wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych były również pozytywne w obu badaniach. W chwili publikacji raportu NHSC wyniki badań C10-003 i C10-004 nie były dostępne.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W toku przeszukiwań baz danych 917 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 197 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 40 prac. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych i badań z grupą kontrolną.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania referencji zidentyfikowanych prac do analizy włączono 34 publikacje. W celu uzyskania szerszych i bardziej złożonych danych włączono również 2 nieopublikowane dane dostarczone przez producenta ekulizumabu.

Diagram wg QUOROM⁷⁶/PRISMA⁷⁷ ilustrujący kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu włączono 76 publikacji:

- 75 publikacji opisujących 4 prospektywne badania bez grupy kontrolnej;
- 2* publikacje opisujące 1 badanie retrospektywne.

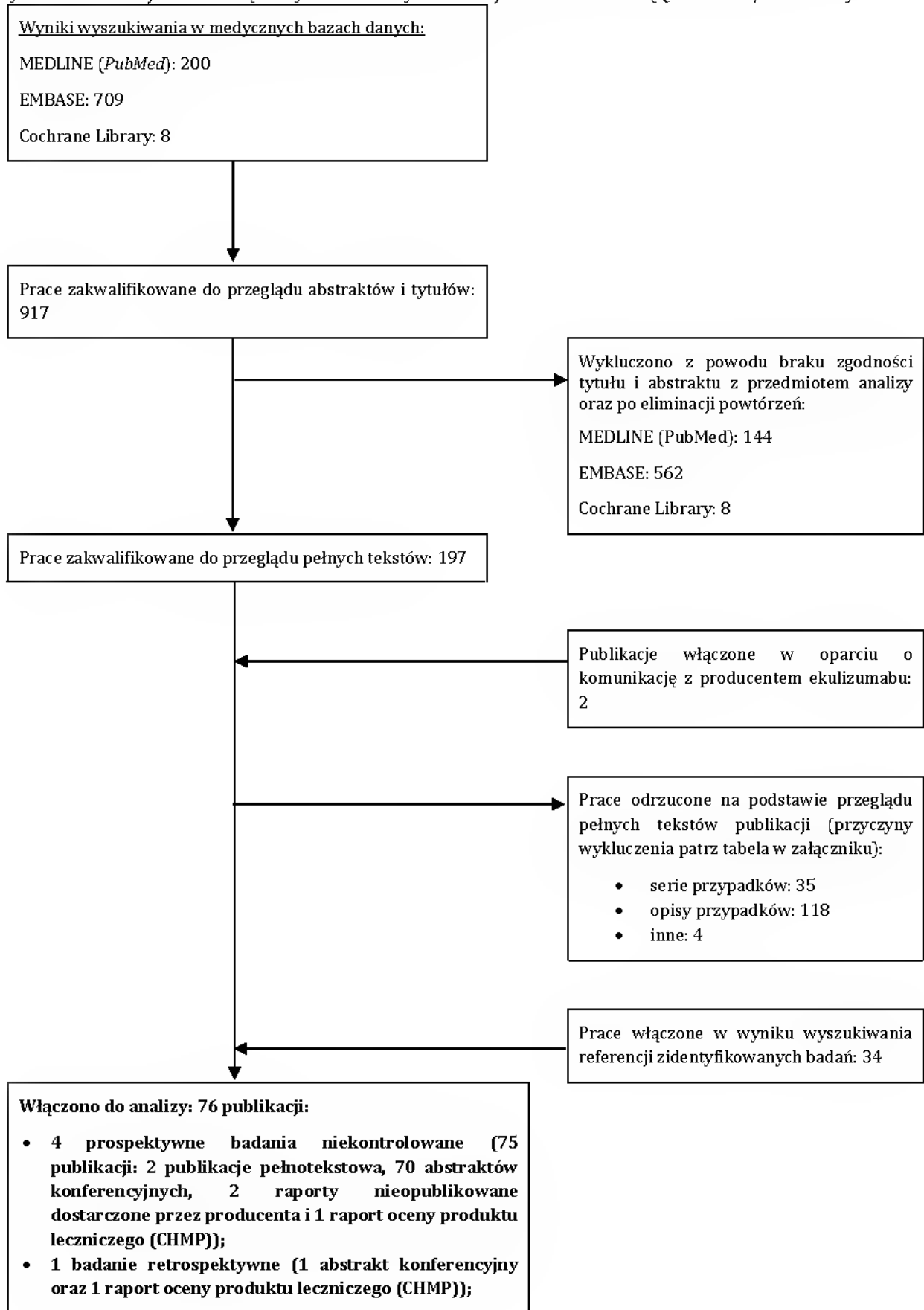
W procesie selekcji badań osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 11.1.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.2.

* jedną z tych 2 publikacji jest raport oceny produktu leczniczego, w którym oceniano również badania prospektywne.

Rysunek 3. Selekcja badań włączonych do analizy klinicznej dla ekulizumabu (QUORUM⁷⁶/PRISMA⁷⁷).



4.2.1 Metodyka badań pierwotnych

Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – C08-002 A/B.

Badanie	C08-002 A/B
Cel	<p>Cel: Celem niniejszego badania była ocena ekulizumabu w populacji dorosłych i nastoletnich (od 12 do 18 roku życia) pacjentów z aHUS z postępującą mikroangiopatią zakrzepową, którzy są po co najmniej 4 leczniczych wymianach osocza, które odbyły się w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania. Skuteczność ekulizumabu oceniano pod względem takich punktów końcowych jak:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wpływ ekulizumabu na zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oceniane na podstawie zmiany liczby płytek krwi względem wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak: [1] zmniejszenia liczby płytek krwi $\geq 25\%$ w stosunku do poziomu początkowego [2] wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz [3] nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni; Normalizacja parametrów hematologicznych; Jakość życia; Czynność nerek; Remisja; Profil bezpieczeństwa ekulizumabu.
Lokalizacja	27 ośrodków w Ameryce Północnej (Kanada, USA) i Europie (Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)
Konstrukcja badania	<p>Otwarte, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie składające się z następujących etapów:</p> <ol style="list-style-type: none"> Badanie przesiewowe (screening) (maksymalnie 3 dni); Leczenie (treatment) (26 tygodni); Obserwacja (follow-up) w przypadku gdy leczenie ekulizumabem zostało przerwane (8 tygodni).
Czas trwania badania	26 tygodni; pacjenci mają możliwość kontynuowania leczenia przez dłuższy okres czasu do momentu aż lek zostanie zarejestrowany i będzie dostępny
Wielkość próby	17 (16 dorosłych, 1 nastolatek)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni/kobiety; wiek ≥ 12 roku życia; Masa ciała ≥ 40kg; Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); LDH powyżej górnej granicy normy (GGN); PE/PI: co najmniej 4 sesje w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania przesiewowego;

Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba płytek krwi $<150 \times 10^9/L$ oraz co najmniej 25% niższa niż średnia z 3 pomiarów liczby płytek krwi przeprowadzonych co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania przesiewowego (screening); • Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN) (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek; niewłączani pacjenci z PChN (przewlekła choroba nerek) wymagający stałego dializowania); • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. • Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); • Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przebiegu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); • Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); • Zakażenie wirusem HIV; • HUS polekowy; • HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; • Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); • Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS; • Ciąża lub laktacja; • Zakażenie meningokami; • Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (SLE); • Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; • Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; • Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; • Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.
Metoda randomizacji	N/A (brak randomizacji)
Metoda zaślepienia	N/A (badanie jeednoramiennie)
Intwerwencja i komparator	Ekulizumab (n=17), Komparator (brak)
Różnice pomiędzy porównywanymi populacjami	N/A (badanie jednoramiennie)
Czas trwania obserwacji (okresu follow-up)	8 tygodni, w sytuacji gdy pacjent przerwał stosowanie ekulizumabu.
Test statystyczny	Wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Dla zmiennych ciągłych określano średnie [\pm błąd standardowy (SE)], mediany i zakresy, średnie metodą najmniejszych kwadratów i 95% przedziały ufności. Wszystkie wyniki przedstawiono w oparciu o dane z pierwszych 26 tygodni badania.

Pierwszorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza mierzone jako zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wartość początkowa szacowana jako średnia z 2 pomiarów przeprowadzonych bezpośrednio przed włączeniem PE/PI; ○ Liczba płytek krwi mierzona jest później w trakcie każdej cotygodniowej wizyty.
Drugorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi > 25%, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni); • Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); • Poprawa lub zachowanie czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ Poprawa czynności nerek (eGFR; stadium PChN); ○ Zmniejszenie białkomoczu; • Zmniejszenie nasilenia objawów choroby; • Poprawa morfologii krwi; • Poprawa jakości życia.

Tabela 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – C08-003 A/B.



Badanie	C08-003A/B
Cel	<p>Cel: Celem niniejszego badania była ocena ekulizumabu w populacji dorosłych i nastoletnich (od 12 do 18 roku życia) pacjentów z aHUS reagujących na wymiany/wlewy osocza. Skuteczność ekulizumabu oceniano pod względem takich punktów końcowych jak:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak: [1] zmniejszenia liczby płytek krwi \geq 25% w stosunku do poziomu początkowego [2] wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz [3] nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni w populacji dorosłych i nastoletnich pacjentów z aHUS, z długim czasem trwania choroby i zaburzeń czynności nerek. <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); • Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oceniane na podstawie zmiany liczby płytek krwi względem wartości początkowej; • Normalizacja parametrów hematologicznych; • Jakość życia; • Czynność nerek; • Remisja; • Profil bezpieczeństwa ekulizumabu.
Lokalizacja	27 ośrodków w Ameryce Północnej (Kanada, USA) i Europie (Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)

Konstrukcja badania	<p>Otwarte, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie składające się z następujących etapów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie przesiewowe (screening) (maksymalnie 3 dni); 2. Leczenie (treatment) (26 tygodni); 3. Obserwacja (follow-up) w przypadku gdy leczenie ekulizumabem zostało przerwane (8 tygodni).
Czas trwania badania	<p>26 tygodni; pacjenci mają możliwość kontynuowania leczenia przez dłuższy okres czasu do momentu aż lek zostanie zarejestrowany i będzie dostępny</p>
Wielkość próby	<p>20 (15 dorosłych, 5 nastolatków)</p>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni/kobiety; wiek \geq 12 roku życia; • Masa ciała \geq 40kg; • Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); • LDH powyżej górnej granicy normy (GGN); • Co najmniej 1 sesja PE/PI na 2 tygodnie, ale równocześnie nie więcej niż 3 sesje PE/PI na tydzień w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; • Brak spadku plytek krwi o więcej niż 25% w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; • Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN) (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek); • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); • Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przeciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); • Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); • Zakażenie wirusem HIV; • HUS polekowy; • HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; • Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); • Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS; • Ciąża lub laktacja; • Zakażenie meningokokami; • Rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego (SLE); • Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; • Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; • Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; • Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.

Metoda randomizacji	N/A (brak randomizacji)
Metoda zaslepienia	N/A (badanie jednoramienne)
Intwercja i komparator	Ekulizumab (n=20), Komparator (brak)
Różnice pomiędzy porównywanymi populacjami	N/A (badanie jednoramienne)
Czas trwania obserwacji (okresu follow-up)	8 tygodni, w sytuacji gdy pacjent przerwał stosowanie ekulizumabu.
Test statystyczny	Wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Dla zmiennych ciągłych określano średnie [\pm błąd standardowy (SE)], mediany i zakresy, średnie metodą najmniejszych kwadratów i 95% przedziały ufności. Wszystkie wyniki przedstawiono w oparciu o dane z pierwszych 26 tygodni badania.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi > 25%, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni).
Drugorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza mierzone jako zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wartość początkowa szacowana jako średnia z 2 pomiarów przeprowadzonych bezpośrednio przed włączeniem PE/PI; ○ Liczba płytek krwi mierzona jest później w trakcie każdej cotygodniowej wizyty. • Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień): • Poprawa lub zachowanie czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ Poprawa czynności nerek (eGFR; stadium PChN); ○ Zmniejszenie białkomoczu; • Zmniejszenie nasilenia objawów choroby; • Poprawa morfologii krwi; • Poprawa jakości życia.

Tabela 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – C10-003 (nieopublikowane).

Badanie	C10-003
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ekulizumabu w populacji pediatrycznej z objawami mikroangiopatii zakrzepowej
Lokalizacja	USA, Kanada, Australia, Europa (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Wielka Brytania)
Konstrukcja badania	Otwarte, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie składające się z następujących etapów: <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie przesiewowe (screening) (maksymalnie 3 dni); 2. Leczenie (treatment) (26 tygodni);

	3. Obserwacja (follow-up) w przypadku gdy leczenie ekulizumabem zostało przerwane (1 rok – parametry dotyczące skuteczności; 12 tygodni – parametry dotyczące bezpieczeństwa)
Czas trwania badania	26 tygodni; pacjenci mają możliwość kontynuowania leczenia przez dłuższy okres czasu do momentu aż lek zostanie zarejestrowany w populacji pediatrycznej z aHUS (zgodnie z wytycznymi krajowymi) lub nie dłużej niż 2 lata od momentu ukończenia 26-tygodniowej fazy badania (zależnie od tego co nastąpi wcześniej).
Wielkość próby	22
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pediatryczna z aHUS; • Wiek od 1 miesiąca do 18 roku życia; masa ciała ≥ 5 kg; • Liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); • Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH ≥ 1.5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) i hemoglobina poniżej dolnej granicy normy (DGN)) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; • Stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 percentyla dla wieku; • Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae co</i> najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie zapobiegawczo antybiotyków; • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; • Obecność toksyny shiga (STEC); • Sesje PE/PI prowadzone dłużej niż 5 tygodni przed włączeniem do badania;
Metoda randomizacji	N/A (brak randomizacji)
Metoda zaślepienia	N/A (badanie jeednoramienne)
Intwerwencja i komparator	Ekulizumab (n=22), Komparator (brak)
Różnice pomiędzy porównywanymi populacjami	N/A (badanie jednoramienne)
Czas trwania obserwacji (okresu follow-up)	
Test statystyczny	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Normalizacja hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH);

Drugorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego. ● Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; ● Podwyższenie liczby płytek krwi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/L$; ○ Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej; ● Monitorowanie czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stadium PChN; ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny;
	<ul style="list-style-type: none"> ● Zmiana jakości życia (Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT-F)); ● Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – C10-004 (nieopublikowane).

Badanie	C10-004
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ekulizumabu w populacji dorosłych z objawami mikroangiopatii zakrzepowej
Lokalizacja	USA, Kanada, Australia, Europa (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Wielka Brytania)
Konstrukcja badania	Otwarte, nierandomizowane, jednoramienne, wielośrodkowe badanie składające się z następujących etapów: <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie przesiewowe (screening) (maksymalnie 3 dni); 2. Leczenie (treatment) (26 tygodni); 3. Obserwacja (follow-up) w przypadku gdy leczenie ekulizumabem zostało przerwane (1 rok – parametry dotyczące skuteczności; 12 tygodni – parametry dotyczące bezpieczeństwa)
Czas trwania badania	26 tygodni; pacjenci mają możliwość kontynuowania leczenia przez dłuższy okres czasu do momentu aż lek zostanie zarejestrowany w populacji pediatrycznej z aHUS (zgodnie z wytycznymi krajowymi) lub nie dłużej niż 2 lata od momentu ukończenia 26-tygodniowej fazy badania (zależnie od tego co nastąpi wcześniej).
Wielkość próby	41
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ● Dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z aHUS; ● Liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); ● Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH ≥ 1.5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) i hemoglobina poniżej dolnej granicy normy (DGN)) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; ● Stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 percentyla dla wieku; ● Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie zapobiegawczo antybiotyków;

Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. • Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; • Obecność toksyny shiga (STEC).
Metoda randomizacji	N/A (brak randomizacji)
Metoda zaślepienia	N/A (badanie jeednoramienne)
Intwerwencja i komparator	Ekulizumab (n=41), Komparator (brak)
Różnice pomiędzy porównywanymi populacjami	[redacted]
Czas trwania obserwacji (okresu follow-up)	[redacted]
Test statystyczny	[redacted]
Pierwszorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Normalizacja hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH); ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego.
Drugorzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; • Podwyższenie liczby płytek krwi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/L$; ○ Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej; • Monitorowanie czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny; • Zmiana jakości życia (Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT-F)); • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – C09-001r (nieopublikowane).

Badanie C09-001r

Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ekulizumabu w leczeniu aHUS w populacji pacjentów leczonych poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion
Lokalizacja	międzynarodowe
Konstrukcja badania	Retrospektywne, obserwacyjne
Czas trwania badania	Nie jest ustalony
Populacja	Populacja pediatryczna i dorośli z aHUS
Wielkość próby	30
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety z aHUS (bez względu na wiek); • Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w leczeniu aHUS w okresie od 2007 roku do grudnia 2009 poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy uczestniczyli lub którzy obecnie uczestniczą w badaniach klinicznych, w których stosowany jest ekulizumab.
Intwercja i komparator	Ekulizumab (n=30), komparator (brak)
Różnice pomiędzy porównywanymi populacjami	n/a
Czas trwania obserwacji (okresu follow-up)	n/a
Testy statystyczne	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Pierwszorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej i normalizacja liczby płytek krwi; • Zmiana częstości interwencji w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej (przed leczeniem ekulizumabem i w czasie leczenia); • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii.
Drugorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa stężenia hemoglobiny; • Zmiana aktywności LDH; • Czynność nerek; • Hemoliza; • [Redacted]

Tabela 19. Wyjściowe dane demograficzne.

Trial	N (ITT)	Wiek (lata), Mediana (min; max)	Kategoria wiekowa				czas (miesiące) od momentu diagnozy do badania przesiewowego Mediana (min; max)	Sesje PE/PI w trakcie aktualnego zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej, Mediana (min; max)	Dializy, n(%)	Liczba płytek krwi (x10 ⁹ /L), Mediana (min; max)	Aktywność LDH, Mediana (min; max)
			Niemowlęta (<2 lata)	Dzieci (≥2-12)	Nastolatki (≥12- ≤18)	Dorośli (≥18)					
C08-002	17	28 (17; 68)	0	0	1	16	9.7 (0.3; 235.9)	17 (2; 35) ^a	6 (35)	118 (62; 161)	269 (134; 634)
C08-003	20	28 (13; 63)	0	0	5	23	48.3 (0.7; 285.8)	62 (20; 230)	2 (10)	218 (105; 421)	200 (151; 391)
C09-001r	30	12 (0.17; 51.4)	5	10	4	11	10.9 (0.23; 175.9) ^b	8 (0; 29)	11 (37) ^c	159 (25; 381)	█ ██████
C10-003	22	██████	█	█	█	█	0.56 (0.03; 191.3) ^d	██████	11 (50)	█ ██████	█ ██████
C10-004	41	██████	0	0	0	41	0.79 (0.03; 311.26)	██████	24 (59)	█ ██████	█ ██████

^a w ciągu 56 dni od pierwszej dawki;
^b w momencie podania pierwszej dawki;
^c pacjenci, którzy byli dializowani co najmniej raz;
^d czas trwania choroby od momentu potwierdzenia diagnozy;
██
██

4.2.2 Krytyczna ocena badań klinicznych

Tabela poniżej przedstawia krytyczną ocenę badań: C08-002, C08-003, C09-001r, C10-003, and C10-004.

Tabela 20. Krytyczna ocena badania klinicznego C08-002.

Badanie C08-002		
Pytanie	Odpowiedź (tak/nie/nie jest jasne/N/A)	Jak to pytanie zostało uwzględnione w badaniu?
Czy randomizacja była przeprowadzona prawidłowo?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy metoda zaślepienia badania była właściwa?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badane grupy były podobne pod względem wszystkich znanych czynników determinujących stan zdrowia (np. stopień zaawansowania choroby)?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badacze oraz pacjenci byli zaślepieni odnośnie alokacji do stosowanego leczenia? Czy ewentualny brak zaślepienia mógł mieć wpływ na wiarygodność wyników?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy zaobserwowano nieoczekiwaną różnicę w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między porównywanymi grupami? Jeśli tak, czy została ona wyjaśniona i czy wprowadzono odpowiednią modyfikację?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników (tj. w badaniu mierzono więcej parametrów w porównaniu do tego co raportowano)?	Tak	Eksperymentalne punkty końcowe zgodnie z raportem z badania klinicznego
Czy analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Jeśli tak, to czy była przeprowadzono prawidłowo i jak rozwiązano problem brakujących danych?	Tak	Dla wszystkich punktów końcowych, wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.

Na podstawie przeglądu systematycznego z 2008 roku przygotowanego przez Centrum recenzji i rozpowszechniania (ang. Centre for Reviews and Dissemination).

Tabela 21. Krytyczna ocena badania klinicznego C08-003.

Badanie C08-003		
Pytanie	Odpowiedź (tak/nie/nie jest jasne/N/A)	Jak to pytanie zostało uwzględnione w badaniu?
Czy randomizacja była przeprowadzona prawidłowo?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy metoda zaślepienia badania była właściwa?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badane grupy były podobne pod względem wszystkich znanych czynników determinujących stan zdrowia (np. stopień zaawansowania choroby)?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badacze oraz pacjenci byli zaślepieni odnośnie alokacji do stosowanego leczenia? Czy ewentualny brak zaślepienia mógł mieć wpływ na wiarygodność wyników?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy zaobserwowano nieoczekiwaną różnicę w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między porównywanymi grupami? Jeśli tak, czy została ona wyjaśniona i czy wprowadzono odpowiednią modyfikację?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników (tj. w badaniu mierzono więcej parametrów w porównaniu do tego co raportowano)?	Tak	Eksperymentalne punkty końcowe zgodnie z raportem z badania klinicznego
Czy analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Jeśli tak, to czy była przeprowadzono prawidłowo i jak rozwiązano problem brakujących danych?	Tak	Dla wszystkich punktów końcowych, wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.
Na podstawie przeglądu systematycznego z 2008 roku przygotowanego przez Centrum recenzji i rozpowszechniania (ang. Centre for Reviews and Dissemination).		

Tabela 22. Krytyczna ocena badania klinicznego C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS.

Badanie C10-003, Ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS		
Pytanie	Odpowiedź	Jak to pytanie zostało uwzględnione w badaniu?

	(tak/nie/nie jest jasne/N/A)	
Czy randomizacja była przeprowadzona prawidłowo?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy metoda zaślepienia badania była właściwa?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badane grupy były podobne pod względem wszystkich znanych czynników determinujących stan zdrowia (np. stopień zaawansowania choroby)?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badacze oraz pacjenci byli zaślepieni odnośnie alokacji do stosowanego leczenia? Czy ewentualny brak zaślepienia mógł mieć wpływ na wiarygodność wyników?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy zaobserwowano nieoczekiwaną różnicę w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między porównywanymi grupami? Jeśli tak, czy została ona wyjaśniona i czy wprowadzono odpowiednią modyfikację?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników (tj. w badaniu mierzono więcej parametrów w porównaniu do tego co raportowano)?	Tak	Eksperymentalne punkty końcowe zgodnie z raportem z badania klinicznego
Czy analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Jeśli tak, to czy była przeprowadzono prawidłowo i jak rozwiązano problem brakujących danych?	Tak	Dla wszystkich punktów końcowych, wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.
Na podstawie przeglądu systematycznego z 2008 roku przygotowanego przez Centrum recenzji i rozpowszechniania (ang. Centre for Reviews and Dissemination).		

Tabela 23. Krytyczna ocena badania klinicznego C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS.

Badanie C10-004, Ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS		
Pytanie	Odpowiedź (tak/nie/nie jest jasne/N/A)	Jak to pytanie zostało uwzględnione w badaniu?
Czy randomizacja była przeprowadzona prawidłowo?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie

Czy metoda zaślepienia badania była właściwa?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badane grupy były podobne pod względem wszystkich znanych czynników determinujących stan zdrowia (np. stopień zaawansowania choroby)?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy badacze oraz pacjenci byli zaślepieni odnośnie alokacji do stosowanego leczenia? Czy ewentualny brak zaślepienia mógł mieć wpływ na wiarygodność wyników?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy zaobserwowano nieoczekiwaną różnicę w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między porównywanymi grupami? Jeśli tak, czy została ona wyjaśniona i czy wprowadzono odpowiednią modyfikację?	N/A	Otwarte, jednoramienne badanie
Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników (tj. w badaniu mierzono więcej parametrów w porównaniu do tego co raportowano)?	Tak	Eksperymentalne punkty końcowe zgodnie z raportem z badania klinicznego
Czy analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Jeśli tak, to czy była przeprowadzono prawidłowo i jak rozwiązano problem brakujących danych?	Tak	Dla wszystkich punktów końcowych, wszystkie analizy pierwotne przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.
Na podstawie przeglądu systematycznego z 2008 roku przygotowanego przez Centrum recenzji i rozpowszechniania (ang. Centre for Reviews and Dissemination).		

Tabela 24. Krytyczna ocena badania klinicznego C09-001r.

Badanie C09-001r		
Pytanie	Odpowiedź (tak/nie/nie jest jasne/N/A)	Jak to pytanie zostało uwzględnione w badaniu?
Czy kohorta pacjentów została dobrana w odpowiedni sposób?	■	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Czy pacjentom podawano precyzyjnie odmierzone dawki leku?	■	████████████████████ ████████████████████

Czy dokonywano precyzyjnych pomiarów?	■		
Czy autorzy zidentyfikowali wszystkie czynniki zakłócające?	■		
Czy autorzy wzięli pod uwagę wszystkie czynniki zakłócające w konstrukcji jak również analizie badania?	■		
Czy jest komplet danych zebranych w trakcie fazy obserwacji (follow-up) ?	■		
Jak precyzyjne są otrzymane wyniki (np. pod względem 95% CI i p values)?	■		
Na podstawie Program Umiejętności Krytycznej Oceny Dowodów Naukowych (ang. <i>Critical Appraisal Skills Programme (CASP)</i>)			

4.2.3 Przerwanie leczenia ekulizumabem

Badania obserwacyjne wskazują, że przerwanie hamowania końcowej aktywacji dopełniacza w przewlekłych chorobach charakteryzujących się niekontrolowaną aktywacją dopełniacza i w konsekwencji mikroangiopatią zakrzepową z powikłaniami narządowymi zagrażającymi życiu, może prowadzić szybkiego nawrotu objawów aHUS. Ponadto, Komisja Europejska w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ekulizumabu stwierdziła, że leczenie ekulizumabem jest zalecane do końca życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest klinicznie wskazane ze względów bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis przerwania leczenia ekulizumabem w poszczególnych badaniach przedstawiono w rozdziałach poniżej.

4.2.3.1 C08-002

Czterech pacjentów przerwało leczenie ekulizumabem w ciągu 26-tygodniowego okresu badania lub nie zostało zakwalifikowanych do leczenia w fazie przedłużonej z następujących powodów:

1. Naruszenie protokołu: u pacjenta zdiagnozowano SLE po około jednym tygodniu od przyjęcia pierwszej dawki ekulizumabu.

2. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego niezwiązanego z badanym lekiem.
3. Zakończony okres leczenia, ale badacz zdecydował nie włączać pacjenta do fazy przedłużonej badania.
4. Zakończony okres leczenia, ale badacz zdecydował nie włączać pacjenta do fazy przedłużonej badania. Dane nie zostały zebrane w fazie obserwacji (follow-up), gdyż pacjent odmówił kontynuowania udziału w badaniu.

Dwóch pacjentów przerwało leczenie podczas fazy przedłużonej badania z następujących powodów:

1. Zdarzenie niepożądane uznane za niezwiązane z badanym lekiem (tj. “zaburzenie funkcji nerek” w ocenie badacza).
2. Zdarzenie niepożądane uznane za niezwiązane z badanym lekiem (tj. pogorszenie funkcji nerek).

4.2.3.2 C08-003

Jeden pacjent, który ukończył 26-tygodniową fazę badania, nie kontynuował leczenia w fazie przedłużonej ze względów osobistych (u pacjenta wznowiono następnie leczenie ekulizumabem ze względu na pogorszenie stanu klinicznego; odbyło się to poza badaniem klinicznym). Jeden pacjent przerwał leczenie podczas fazy przedłużonej z powodu zdarzenia niepożądanego (krwawienie z przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu) uznanego za niezwiązane z badanym lekiem.

W dwóch badaniach prospektywnych (C08-002 and C08-003) 32 z 37 pacjentów (87%) kontynuowało leczenie ekulizumabem w fazie przedłużonej leczenia.

4.2.3.3 C09-001r

[Redacted text block]

Szczegółowy opis przyczyn przerwania leczenia w badaniu retrospektywnym przedstawiono w tabeli poniżej.

<u>Przyczyna przerwania leczenia</u>	<u>Liczba pacjentów</u>
[Redacted]	1

<u>Przyczyna przerwania leczenia</u>	<u>Liczba pacjentów</u>
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1

4.2.3.4 C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.3.5 C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

5.1 Badanie C08-002

Tabela 26. Wyniki badania C08-002.

Badanie	C08-002				
Wielkość kohorty	Interwencja	17			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	64 tygodnie ^a	100 tygodni ^b	3 lata ^a
Punkt końcowy	Nazwa	Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy)			
	Jednostka	x 10 ⁹ /L			
Wielkość efektu	Wartość	73	91	75	136 ^f
	95% CI	40-105	67-116 ^c	54-96	41 (SD)
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	=0.0001	<0.0001	<0.0001	=0,007
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja liczby płytek krwi			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	14 (82)	15 (88)	15 (88)	nd
	95% CI	57-96	64-99	64-99	
Punkt końcowy	Nazwa	Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) ^d			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	15 (88)	15 (88)	15 (88)	15 (88)
	95% CI	64-99	64-99	64-99	64-69
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>przed leczeniem ekulizumabem</u>			
	Jednostka	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień			
	Mediana	0.88			
	Zakres	(0.04-1.59)			
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>podczas leczenia ekulizumabem</u>			

Badanie		C08-002			
Wielkość kohorty	Interwencja	17			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	64 tygodnie ^a	100 tygodni ^b	3 lata ^a
	Jednostka czasu	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień			
Test statystyczny	Mediana	0	0	0	nd
	Zakres	0-0.31	0-0.31	0-0.31	
	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa PChN \geq 1 stadium ^e			
Wielkość efektu	Jednostka	n (%)			
	Wartość	10 (59)	11 (65)	12 (71)	13 (76)
	95% CI	33-82	38-86	44-90	50-93
Punkt końcowy	Nazwa	Zmiana eGFR względem wartości początkowej			
Wielkość efektu	Jednostka	średnia zmiana w mL/min/1.73m ²			
	n	15	12	9	nd
	Wartość	33	25	37	54 ^l
	95% CI	16-50 ^k	8-42 ^k	17-57 ^k	12-96
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	p<0.0001	p<0.0001	P<0.0008	nd
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ^{2f}			
Wielkość efektu	Jednostka	n (%)			
	Wartość	8 (47)	9 (53)	10 (59)	10 (59)
	95% CI	23-72	28-77	33-82	33-82
Punkt końcowy	Nazwa	Zmniejszenie białkomoczu \geq 1 stopień ^g			
Wielkość efektu	Jednostka	n/N (%)			
	Wartość	12/16 (75)	13/16 (81)	14/16 (88)	nd
	Wartość	0.32	0.30	0.31	0,29 ^m

Badanie		C08-002				
Wielkość kohorty	Interwencja	17				
	Kontrola	n/a				
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz				
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	64 tygodnie ^a	100 tygodni ^b	3 lata ^a	
Wielkość efektu	95% CI	0,24-0,39	0,25-0,35	0,28-0,34	0,28-0,30	
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami				
	p value	p<0.0001	p<0.0001	p=0.001	nd	
Punkt końcowy	Nazwa	HRQoL, pacjenci podlegający ocenie, którzy uzyskali minimalną istotną różnicę (MID=0,06) ^f				
	Jednostka	n/N (%)				
Wielkość efektu	Wartość	12/15 (80)	13/15 (87)	nd	nd	
	95% CI	52-96	59-98	nd	nd	
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa wartości Hgb > 20 g/L ^f				
	Jednostka	n (%)				
Wielkość efektu	Wartość	11 (65)	13 (76)	13 (76)	nd	
	95% CI	38-86	50-93	50-93	nd	
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja hematologiczna ⁱ				
	Jednostka	n (%)				
Wielkość efektu	Wartość	13 (76)	15 (88)	15 (88)	15 (88)	
	95% CI	50-93	64-99	64-99	64-69	
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej				
	Jednostka	N (%)				
Wielkość efektu	Wartość	11 (65)	13 (76)	13 (76)	nd	
	95% CI	38-68	50-93	50-93	nd	
Źródła	Licht 2015 ⁷⁸ , Legendre 2013a ⁷⁹ , Gaber 2013 ⁸⁰ , Greenbaum 2012 ⁸¹					
Komentarze	a. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 64 tygodnie (2-90); b. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 100 tygodni (2-145); c. Dane dla 60. tygodnia; d. Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi $\geq 25\%$ w stosunku do poziomu					

Badanie		C08-002			
Wielkość kohorty	Interwencja	17			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	64 tygodnie ^a	100 tygodni ^b	3 lata ^a
<p>początkowego, wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni;</p> <p>e. Dane dla 96. tygodnia;</p> <p>f. Wynik utrzymujący się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>g. W populacji pacjentów, u których oceniano ten punkt;</p> <p>h. Dane dla 52. tygodnia;</p> <p>i. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>j. Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej została zdefiniowana jako normalizacja hematologiczna oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>k. Oszacowanie na podstawie SD;</p> <p>l. Dane dla 156. tygodnia;</p> <p>m. Dane dla 152. tygodnia;</p> <p>n. 3-letnie wyniki analizy → mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 100 tygodni (2-186); 5 pacjentów kontynuowało leczenie przez dłuższy okres czasu niż 130 tygodnie. (Gaber 2013).</p>					

5.2 Badanie C08-003

Tabela 27. Wyniki badania C08-003.

Badanie		C08-003			
Wielkość kohorty	Interwencja	20			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	62 tygodnie ^a	114 tygodni ^b	3 lata (156 tygodni) ¹
Punkt końcowy	Nazwa	Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (pierwszorzędowy punkt końcowy) ^c			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	16 (80)	17 (85)	19 (95)	19 (95)

Badanie		C08-003			
Wielkość kohorty	Interwencja	20			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	62 tygodnie ^a	114 tygodni ^b	3 lata (156 tygodni) ^l
	95% CI	59-94	nd	75-100	75-100
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja liczby płytek krwi			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	18 (90)	18 (90)	18 (90)	nd
	95% CI	68-99	68-99	68-99	
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>przed leczeniem eculizumabem</u>			
	Jednostka	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień			
	Mediana	0.23			nd
	Zakres	0.05-1.09			
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>podczas leczenia eculizumabem</u>			
	Jednostka	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień			
	Mediana	0	0	0	nd
	Zakres	0-0	0-0	0-0	
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa PChN \geq 1 stadium ^d			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	7 (35)	9 (45)	12 (60)	12 (60)
	95% CI	15-59	23-68	36-81	36-81
Punkt końcowy	Nazwa	Zmiana eGFR względem wartości początkowej			
	Jednostka	mL/min/1.73m ²			
Wielkość efektu	n	20	17	15	nd
	Wartość	6	7	8	4 ^k
	95% CI	3-9 ^j	2-12 ^j	-1-17 ^j	-13-21
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	p<0.0001	p<0.0001	p<0.05	nd
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ² ^d			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	1 (5)	3 (15)	8 (40)	8 (40)
	95% CI	0-25	3-38	19-64	19-64

Badanie		C08-003			
Wielkość kohorty	Interwencja	20			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	62 tygodnie ^a	114 tygodni ^b	3 lata (156 tygodni) ^l
Punkt końcowy	Nazwa	Zmniejszenie białkomoczu \geq 1 stopień ^f			
	Jednostka	n/N (%)			
	Wartość	6/11 (55)	7/11 (64)	9/11(82)	nd
Punkt końcowy	Nazwa	Zmiana HRQoL względem wartości początkowej			
	Jednostka	Średnia zmiana			
Wielkość efektu	Wartość	0.10	0.13	0.14 ^e	0,16 ^k
	95% CI	0.05-0.15	0.08-0.18	0.10-0.18	SD=0.24
Test statystyczny	Rodzaj	ANOVA z powtarzanymi pomiarami			
	p value	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	
Punkt końcowy	Nazwa	HRQoL, pacjenci podlegający ocenie, którzy uzyskali minimalną istotną różnicę (MID=0,06) ^d			
	Jednostka	n/N (%)			
Wielkość efektu	Wartość	8/11 (73)	8/11 (73)	nd	nd
	95% CI	52-96	59-98		
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa wartości Hgb > 20 g/L ^d			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	9 (45)	10 (50)	13 (65)	nd
	95% CI	23-68	27-73	41-84	
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja hematologiczna ^h			
	Jednostka	n (%)			
Wielkość efektu	Wartość	18 (90)	18 (90)	18 (90)	18 (90)
	95% CI	68-99	68-99	68-99	68-99
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ⁱ			
	Jednostka	N (%)			
Wielkość efektu	Wartość	5 (25)	7 (35)	11 (55)	nd
	95% CI	9-49	15-59	32-77	
Źródła	Licht 2015 ⁷⁸ , Legendre 2013a ⁷⁹ , Delmas 2013 ⁸²				
Komentarze	a. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 62 tygodnie (26-74); b. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 114 tygodni (26-129); c. Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi \geq 25% w stosunku do poziomu				

Badanie		C08-003			
Wielkość kohorty	Interwencja	20			
	Kontrola	n/a			
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT dla wszystkich analiz			
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni	62 tygodnie ^a	114 tygodni ^b	3 lata (156 tygodni) ^l
<p>początkowego, wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni;</p> <p>d. Wynik utrzymujący się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>e. Dane dla 96 tygodnia;</p> <p>f. W populacji pacjentów, u których oceniano ten punkt;</p> <p>g. Dane dla 52 tygodnia;</p> <p>h. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>i. Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej została zdefiniowana jako normalizacja hematologiczna oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>j. Oszacowanie na podstawie SD;</p> <p>k. Dane dla 152 tygodnia;</p> <p>l. 3-letnie wyniki analizy → mediana (zakres) czasu leczenia wynosi 156 tygodni (26-176), (Delmas 2013).</p>					

5.3 Badanie C09-001r, badanie retrospektywne

Tabela 28. Wyniki badania C09-001r, obserwacyjne badanie retrospektywne.

Badanie		C09-001r, retrospektywne badanie obserwacyjne	
Wielkość kohorty	Interwencja	30 (populacja pediatryczna i dorosłych)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	Statystyka opisowa chyba że zaznaczono inaczej (badanie nieinterwencyjne)	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni (N=30)	
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja liczby płytek krwi	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	25 (83)	
	95% CI	65-94	
	Nazwa	Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej ^a	

Badanie C09-001r, retrospektywne badanie obserwacyjne		
Wielkość kohorty	Interwencja	30 (populacja pediatryczna i dorosłych)
	Kontrola	n/a
Rodzaj analizy	ITT/PP	Statystyka opisowa chyba że zaznaczono inaczej (badanie nieinterwencyjne)
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni (N=30)
Punkt końcowy	Jednostka	N (%)
Wielkość efektu	Wartość	20 (67)
	95% CI	47-83
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, przed leczeniem ekulizumabem
	Jednostka	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień
	Mediana	0.34
	Zakres	0.00; 2.38
Punkt końcowy	Nazwa	Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, podczas leczenia ekulizumabem
	Jednostka	Liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień
	Mediana	0
	Zakres	0.00; 0.41
Test statystyczny	Rodzaj	Test dla par obserwacji
	p value	p<0.0001
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m ² d
	Jednostka	N (%)
Wielkość efektu	Wartość	11 (37)
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa PChN ≥ 1 stadium ^e
	Jednostka	N (%)
Wielkość efektu	Wartość	12 (40)
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa wartości Hgb > 20 g/L ^f
	Jednostka	N (%)
Wielkość efektu	Wartość	13 (43)
	95% CI	25-63
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b
	Jednostka	N (%)
Wielkość efektu	Wartość	10 (33)

Badanie	C09-001r, retrospektywne badanie obserwacyjne	
Wielkość kohorty	Interwencja	30 (populacja pediatryczna i dorosłych)
	Kontrola	n/a
Rodzaj analizy	ITT/PP	Statystyka opisowa chyba że zaznaczono inaczej (badanie nieinterwencyjne)
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni (N=30)
Źródła	CHMP 2011 ⁸³	
Komentarze	<p>a. Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi $\geq 25\%$ w stosunku do poziomu początkowego, wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni;</p> <p>b. Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej została zdefiniowana jako normalizacja hematologiczna oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego;</p> <p>c. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH w grupie pacjentów, którzy mieli nieprawidłową liczbę płytek krwi w momencie włączenia do badania;</p> <p>d. Wynik utrzymujący się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu;</p> <p>e. PChN: obejmująca stadium 1, 2, 3a, 3b, 4 i 5;</p> <p>f. Utrzymująca się poprawa wartości Hgb > 20 g/L przez co najmniej 4 tygodnie.</p>	

5.4 Badanie C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS

Tabela 29. Wyniki badania C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS.

Badanie	C10-003		
Wielkość kohorty	Interwencja	22 (jeżeli nie podano inaczej)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT ^a lub PP w zależności od tego jak podano	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni jeżeli nie podano inaczej	Zakończenie badania; Mediana wynosi 13 miesięcy
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	14 (64)	15 (68)
	95% CI	41-83	45-86
Punkt końcowy	Nazwa	██	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	██████	██████
	95% CI	██████	██████
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita normalizacja parametrów hematologicznych ^c	
	Jednostka	n (%)	

Badanie		C10-003	
Wielkość kohorty	Interwencja	22 (jeżeli nie podano inaczej)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT ^a lub PP w zależności od tego jak podano	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni jeżeli nie podano inaczej	Zakończenie badania; Mediana wynosi 13 miesięcy
Wielkość efektu	Wartość	18 (82)	20 (91)
	95% CI	60-95	71-99
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ² d	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	19 (86)	19 (86)
	95% CI	65-97	65-97
Punkt końcowy	Nazwa	Zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego^d	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	16 (73)	16 (73)
	95% CI	50-89	50-89
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja liczby płytek krwi ^d	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	21 (95)	21 (95)
	95% CI	77-100	77-100
Punkt końcowy	Nazwa	Normalizacja aktywności LDH ^d	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	18 (82)	20 (91)

Badanie		C10-003	
Wielkość kohorty	Interwencja	22 (jeżeli nie podano inaczej)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT ^a lub PP w zależności od tego jak podano	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni jeżeli nie podano inaczej	Zakończenie badania;
			Mediana wynosi 13 miesięcy
	95% CI	60-95	71-99
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa wartości Hgb \geq 20 g/L ^d	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	15 (68)	16 (73)
	95% CI	45-86	50-89
Źródła	Vande Walle 2014a ⁸⁴ , Greenbaum 2014 ⁸⁵ , Greenbaum 2013 ⁸⁶ , Cataland 2014 ⁸⁷ , CSR 2014 [C10-003] ⁸⁸		
Komentarze	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
	[Redacted text]		
		h.	9/11 (82%) pacjentów dializowanych w momencie włączenia do badania przerwało dializy w okresie objętym obserwacją;
	g.	[Redacted text]	

5.5 Badanie C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS

Tabela 30. Wyniki badania C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS.

Badanie		C10-004	
Wielkość kohorty	Interwencja	41 ^a (jeżeli nie podano inaczej)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT ^a lub PP w zależności od tego jak podano	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni jeżeli nie podano inaczej	Zakończenie badania; Mediana wynosi 11,9 miesięcy
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b z zachowaniem czynności nerek	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	30 (73)	33 (80)
	95% CI	57-86	65-91
Punkt końcowy	Nazwa	Zmodyfikowana całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^c	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	23 (56)	26 (63)
	95% CI	40-72	47-78
Punkt końcowy	Nazwa	Całkowita normalizacja parametrów hematologicznych ^d	
	Jednostka	n (%)	
Wielkość efektu	Wartość	36 (88)	40 (98)
	95% CI	74-96	87-100
Punkt końcowy	Nazwa	Poprawa czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m ² ^e	
	Jednostka	N (%)	
Wielkość efektu	Wartość	22 (54)	25 (61)
	95% CI	37.4-69.3	45-76
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Nazwa	[Redacted]	
	Jednostka	[Redacted]	
Wielkość efektu	Wartość	[Redacted]	[Redacted]
	95% CI	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	C10-004		
Wielkość kohorty	Interwencja	41 ^a (jeżeli nie podano inaczej)	
	Kontrola	n/a	
Rodzaj analizy	ITT/PP	ITT ^a lub PP w zależności od tego jak podano	
Czas trwania badania	Jednostka czasu	26 tygodni jeżeli nie podano	Zakończenie badania;
		inaczej	Mediana wynosi 11,9 miesięcy

5.6 Wnioski - ocena skuteczności

Do badania C08-002 włączono pacjentów we wczesnej fazie aHUS z objawami postępującej mikroangiopatii zakrzepowej. Do badania C08-003 włączono pacjentów od dawna chorujących na aHUS z przewlekłą chorobą nerek, długotrwale leczonych z zastosowaniem osocza. W badaniach C10-003 i C10-004 oceniano skuteczność ekulizumabu w populacji pediatrycznej (badanie C10-003; dzieci od 1 miesiąca do 17 roku życia) i dorosłych (badanie C10-004; powyżej 18 roku życia) z aHUS, leczonej jak i nieleczonej wcześniej z zastosowaniem PE/PI. W badaniach tych wykazano skuteczność ekulizumabu w różnorodnej populacji pacjentów z aHUS, jednakże heterogeniczność leczonej populacji uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy, przez co prezentacja wyników w niniejszej analizie nie jest bardziej czytelna od tej przedstawionej w raporcie oceny produktu leczniczego.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, a także heterogeniczność populacji włączonej do niekontrolowanych, prospektywnych, uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych, niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy oraz syntezy dowodów.

W prospektywnych badaniach klinicznych dowiedziono skuteczności ekulizumabu w różnorodnej populacji pacjentów w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza;
- łagodzenie objawów wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii;
- poprawa czynności nerek (w tym przerwanie dializ);
- zapobieganie progresji choroby (w tym brak potrzeby wdrożenia dializ);
- wyeliminowanie uciążliwego leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI);
- poprawa jakości życia
- dobra tolerancja leczenia.

Do badań włączano pacjentów ze zdiagnozowanym aHUS i oceniano w nich szereg punktów końcowych umożliwiających analizę wpływu ekulizumabu na przebieg leczenia aHUS. Jednoramienna konstrukcja badań wynika z ultraradkiego charakteru choroby, trudności z rekrutacją wystarczającej liczby pacjentów w przypadku chorób ultraradkich, a także informacji zawartych w kilku opublikowanych opisach przypadków, które świadczą o istotnych korzyściach terapeutycznych płynących z podawania ekulizumabu w niewielkiej grupie pacjentów z aHUS. Ponadto, istotną rolę odgrywają również względy etyczne przeprowadzania badań RCT w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby lub zgonu.

W celu potwierdzenia skuteczności ekulizumabu w publikacji Legendre 2013a⁷⁹ przeprowadzono analizę z wykorzystaniem danych sprzed okresu leczenia ekulizumabem[†]. Wyniki obu uwzględnionych w niej badań (C08-002 oraz C08-003) świadczą o znacznym zmniejszeniu częstości interwencji (leczenie z zastosowaniem osocza lub dializ) w przypadku TMA w trakcie leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Autorzy publikacji podkreślają, że taka obserwacja świadczy o tym, że leczenie z zastosowaniem PE/PI nie jest skuteczne, w odróżnieniu od ekulizumabu, który łagodzi objawy TMA. Podobną analizę przeprowadzono w celu oceny czynności nerek badanych pacjentów. W obu badaniach wykazano, że przerwanie leczenia z zastosowaniem osocza i wdrożenie terapii ekulizumabem przyczyniło się do istotnej poprawy w funkcjonowaniu nerek.

Wyniki badania C10-004 są zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów zakwalifikowanych do podstawowych badań klinicznych, tj. C08-002 oraz C08-003. Potwierdzają one, że leczenie ekulizumabem łagodzi objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, zapobiega progresji choroby i przyczynia się do poprawy lub utrzymania dotychczasowej czynności nerek (parametr oceniany na podstawie stadium PChN i konieczności stosowania leczenia nerkozastępczego).

[†] dane sprzed okresu leczenia ekulizumabem, jak również te zebrane w trakcie leczenia dotyczą tej samej populacji

Unormowaniu uległy również parametry hematologiczne, co przyczyniło się do całkowitego wyeliminowania lub znacznego ograniczenia terapii wspomagających (tj. dializ lub PE/PI).

Badanie C10-003 dowiodło skuteczności ekulizumabu w populacji pediatrycznej. O korzyściach klinicznych płynących ze stosowania ekulizumabu w populacji dzieci z aHUS świadczą uzyskane w ramach badania wyniki, tj. kontrola lub zahamowanie aktywności układu dopełniacza osiągnięte dzięki poprawie czynności nerek, wyeliminowanie lub znaczne ograniczenie leczenia z zastosowaniem osocza lub dializ, zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej (mierzonej na podstawie stężenia LDH i hemoglobiny), jak również poprawa jakości życia.

Skuteczność ekulizumabu oceniano również w trakcie fazy przedłużonej badań (C08-002 i C08-003^{78,80,82}; C10-003 i C10-004^{88,91,85,90}) w celu ustalenia długoterminowej skuteczności leku. Analiza wykazała, że długoterminowa terapia ekulizumabem utrzymuje zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza, łagodzi objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, jak również przyczynia się do poprawy parametrów hematologicznych i funkcjonowania nerek. Ponadto, ekulizumab zapobiega rozwojowi schyłkowej postaci niewydolności nerek u większości pacjentów z aHUS.

Liczba pacjentów wymagających leczenia (Number-needed-to-treat)

Badania dotyczące ekulizumabu są jednoramiennymi badaniami, co wynika ze względów etycznych, które nakazują sprzeciw wobec randomizowanych badań z wykorzystaniem placebo w przypadku zagrażających życiu pacjenta chorób ultrarzadkich oraz faktu, że przed rozpoczęciem badań dostępne były już dane z kilku opublikowanych opisów przypadków, które świadczyły o istotnych korzyściach terapeutycznych płynących z podawania ekulizumabu w niewielkiej grupie pacjentów z aHUS. W przypadku chorób ultrarzadkich, sposób raportowania danych w badaniach klinicznych uniemożliwia oszacowanie takich parametrów jak NNTB[‡] oraz NNTH[§].

Wyłącznie w celach informacyjnych oszacowano NNT wykorzystując dane sprzed leczenia ekulizumabem oraz dane uzyskane w trakcie leczenia ekulizumabem. Przyczyną aHUS jest przewlekła, niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza, w związku z czym skuteczne leczenie powinno być bezpośrednio ukierunkowane na przyczynę tego procesu

[‡] liczba pacjentów, która poddana określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*)

[§] liczba pacjentów, która poddana określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*)

chorobowego (tj. zahamowanie aktywacji końcowej fazy dopełniacza) w celu zapobieżenia TMA. Głównym kryterium końcowym jest złożony punkt końcowy obejmujący brak zmniejszenia liczby płytek krwi, wyeliminowanie wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak konieczności wdrożenia nowych dializ. Kryterium to jest wyznacznikiem prawidłowej regulacji układu dopełniacza (zahamowanie aktywacji końcowej fazy dopełniacza), co w konsekwencji przyczynia się do braku zdarzeń TMA.

W populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach C08-002, C08-003 oraz C10-004 u żadnego z nich nie obserwowano żadnych dowodów świadczących o zahamowaniu układu aktywacji dopełniacza w trakcie leczenia z zastosowaniem osocza, a przed leczeniem ekulizumabem. W badaniach C08-002 i C08-003 u 35 z 37 pacjentów zaobserwowano zahamowanie aktywacji układu dopełniacza w trakcie 26 tygodni leczenia ekulizumabem (dwaj pacjenci, którzy nie osiągnęli tego punktu końcowego, to pacjenci, którzy przerwali leczenie ekulizumabem), natomiast [REDACTED]

[REDACTED] Wynik oszacowania NNTB przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. NNTB (zahamowanie aktywacji układu dopełniacza).

	Osiągnięcie punktu końcowego	Brak osiągnięcia punktu końcowego
W trakcie leczenia ekulizumabem	■	■
Przed leczeniem ekulizumabem	■	■
Częstość występowania punktu końcowego przed leczeniem ekulizumabem		■
Częstość występowania punktu końcowego w trakcie leczenia ekulizumabem	■	
Bezwzględne zwiększenie korzyści	■	
NNTB	■	

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu C08-003 oraz drugorzędnym w badaniach C08-002 oraz C10-004. Jest to rygorystyczny złożony punkt końcowy obejmujący brak zmniejszenia liczby płytek krwi, wyeliminowanie wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak

** CSR 2014 (C10-004)

konieczności wdrożenia nowych dializ (brak progresji do ESRF). We wszystkich 3 badaniach żaden z pacjentów nie osiągnął tego punktu końcowego w okresie poprzedzającym leczenie ekulizumabem. Po 26 tygodniach terapii ekulizumabem u 15 z 17 pacjentów w badaniu C08-002 nie zaobserwowano zdarzeń TMA (dwaj pacjenci, którzy nie osiągnęli tego punktu końcowego, to pacjenci, którzy przzerwali leczenie ekulizumabem), u 16 z 20 w badaniu C08-003 ([REDACTED] [REDACTED]) oraz u 37 z 41 w badaniu C10-004. Wynik oszacowania NNTB przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. NNTB (brak zdarzeń TMA).

	Osiągnięcie punktu końcowego	Brak osiągnięcia punktu końcowego
W trakcie leczenia ekulizumabem	■	■
Przed leczeniem ekulizumabem	■	■
Częstość zdarzenia przed leczeniem ekulizumabem	■	
Częstość zdarzenia w trakcie leczenia ekulizumabem	■	
Bezwzględne zwiększenie korzyści	■	
NNTB	■	

Dodatkowe doniesienia dotyczące skuteczności

Przeżycie całkowite

Z powodu nagłej i postępującej wyzwalanej przez układ dopełniacza mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) chorzy z aHUS są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia przedwczesnego zgonu i rozwoju ciężkich chorób współistniejących. Johnson^{92,93} porównał wyniki uzyskane w populacji pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badań C08-002 oraz C08-003 z wynikami teoretycznymi, opartymi na modelowaniu statystycznym wyników klinicznych w tej samej populacji przy założeniu, że chorzy otrzymują wyłącznie leczenie wspomagające (PE/PI lub dializy). Dane prognostyczne pochodzą z modelu Markova, który został opracowany w celu oszacowania śmiertelności pacjentów z aHUS na podstawie takich czynników jak: pogorszenie czynności nerek przed leczeniem ekulizumabem, czas progresji do ESRF, ryzyko zgonu w populacji przewlekle dializowanej oraz zwiększenie ryzyka zgonu w tej populacji spowodowane występowaniem aHUS.

W trakcie leczenia ekulizumabem (mediana czasu obserwacji wynosi 37 miesięcy) odnotowano 1 zgon, co oznacza, iż roczne ryzyko zgonu w tej populacji wynosi 1,4%. Ekulizumab przyczynił się do zmniejszenia ryzyka zgonu o 83% i 89%, odpowiednio po 2 i 3 latach leczenia, w porównaniu do terapii wspomagającej (RR=0,17 (95% CI: 0,02-1,32; p=0,107) po 2 latach i RR=0,11 (95% CI:0,01-0,83; p=0,014).

Progresja do schyłkowej postaci niewydolności nerek

Khursigara⁹⁴ przeprowadził retrospektywną analizę, której celem była ocena pogorszenia czynności nerek i czasu progresji do ESRF u pacjentów w okresie poprzedzającym włączenie do badań klinicznych dotyczących ekulizumabu (23 pacjentów) w porównaniu do czasu progresji do ESRF w okresie kiedy byli już leczeni ekulizumabem (26 pacjentów). W analizie tej wykazano, że terapia ekulizumabem skutkuje zmniejszeniem ryzyka progresji do ESRF o 89% w porównaniu do leczenia wspomagającego.

Wczesne wdrożenie leczenia ekulizumabem prowadzi do uregulowania czynności nerek

Delmas podzielił ze względu na czas wdrożenia terapii ekulizumabem wszystkich pacjentów (n=97) uczestniczących w 4 prospektywnych, otwartych, jednoramiennych badaniach klinicznych fazy II (C08-002, C08-003, C10-003 and C10-004) na 2 grupy.^{95,96} Jedna grupa obejmowała pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie ekulizumabem w okresie nie dłuższym niż 7 dni od momentu pojawienia się aktualnego zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej, natomiast druga po upływie co najmniej 7 dni od tego zdarzenia. Z badań wynika, że u pacjentów, którzy otrzymali ekulizumab w ciągu 7 dni od pojawienia się objawów TMA obserwowano trwalszą i wyraźniejszą poprawę czynności nerek (eGFR) oraz brak zmniejszenia liczby płytek krwi. Poprawa ta jest tym bardziej znacząca, jeżeli weźmie się pod uwagę, że pacjenci u których szybciej wdrożono leczenie ekulizumabem mieli w większym stopniu upośledzoną czynność nerek w momencie rozpoczęcia terapii (mediana eGFR = 11 ml/min/1.73m² w grupie ≤7 dni; mediana eGFR = 16 ml/min/1.73m² w grupie ≤7 dni). Normalizację liczby płytek krwi osiągnięto po średnio 14,3 (SD = 20,3) dniach w populacji, która wcześniej podjęła leczenie (tj. ≤7 dni) oraz po średnio 27,3 (SD = 38,7) dniach w populacji, która późno podjęła leczenie (tj. >7 dni).^{95,96}

Analiza w obrębie subpopulacji (pacjenci po przeszczepie nerki, dializowani lub niedializowani)

Ekulizumab jest skuteczny w leczeniu aHUS niezależnie od tego czy chory podjął wcześniej leczenie nerkozastępcze (leczenie z zastosowaniem dializ lub przeszczep). Analiza wyników przeprowadzona w obrębie 2 subpopulacji z aHUS z postępującą mikroangiopatią zakrzepową (badanie C08-002), tj. pacjentów którzy przeszli i nie przeszli przeszczepu nerki, wykazała że w wyniku szybkiego wdrożenia ekulizumabu następowała większa poprawa w zakresie eGFR w obu analizowanych subpopulacjach (p=0,008). Współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wzrósł średnio o 179%

($48,3 \pm 38,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) w populacji, która nie miała zabiegu transplantacji oraz o 87% ($14,8 \pm 18,7$ mL/min/ $1,73$ m²) w populacji po transplantacji. Zarówno czas między zabiegiem transplantacji a momentem włączenia do badania, jak również początkowa wartość eGFR nie stanowiły czynnika predykcyjnego zmiany eGFR.⁹⁷

Wyniki otrzymane w populacji pacjentów z aHUS z postępującą mikroangiopatią zakrzepową (badanie C08-002) oraz leczonej od 2 lat ekulizumabem analizowano z uwzględnieniem wcześniejszej historii leczenia pacjenta z zastosowaniem dializ. Mediana czasu leczenia ekulizumabem wynosiła 124 tygodnie i 93 tygodnie, odpowiednio w populacji dializowanej i niedializowanej przed włączeniem do badania. Ekulizumab przyczynił się do poprawy funkcjonowania nerek w obu subpopulacjach. Czterech z 5 pacjentów (80%) dializowanych w momencie włączenia do badania przerwało dializy, natomiast 1 z 12 pacjentów (8%) niedializowanych w momencie włączenia do badania rozpoczął leczenie nerkozastępcze w 64. tygodniu terapii ekulizumabem. Leczenie ekulizumabem było bezpieczne i dobrze tolerowane w obu grupach pacjentów.⁹⁸

Analiza w obrębie subpopulacji (pacjenci z mutacjami układu dopełniacza lub bez mutacji)
Przeprowadzono analizę wyników 3 badań klinicznych (C08-002, C08-003 i C09-001r) zarówno w obrębie populacji pacjentów ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i w populacji bez mutacji. Spośród pacjentów włączonych do wyżej wymienionych badań klinicznych, u 24% do 41% nie zidentyfikowano mutacji genu dopełniacza lub obecności autoprzeciwciał CFH. W badaniach odpowiedź na leczenie produktem Soliris (rozumiana jako poprawa czynności nerek, jak również zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza) była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej.⁹⁹ Analiza post-hoc przeprowadzona w populacji pediatrycznej i dorosłych (odpowiednio badanie C10-003 i C10-004) również dowiodła skuteczności ekulizumabu w zakresie poprawy czynności nerek oraz parametrów hematologicznych w populacji z nieprawidłowościami genetycznymi i bez.¹⁰⁰ Biorąc pod uwagę, że (1) na wynik badań genetycznych czeka się często kilka miesięcy, (2) przewlekła i niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza naraża pacjentów na ciągłe ryzyko nagłego i postępującego uszkodzenia nerek, a także innych narządów oraz (3) wczesne podjęcie leczenia ekulizumabem wiąże się z większą poprawą istotnych parametrów klinicznych, wyniki tej analizy powinny wystarczająco przemówić za wdrożeniem terapii ekulizumabem w momencie rozpoznania aHUS, bez konieczności czekania na wyniki badań genetycznych.

Biomarkery uszkodzenia nerek

Leczenie ekulizumabem w populacji dorosłych z aHUS (badanie C10-004) zahamowało aktywację końcowej fazy dopełniacza (rozkład białka C5 na C5a i C5b) i unormowało stężenie biomarkerów uszkodzenia nerek do poziomu zbliżonego do obserwowanego u zdrowych pacjentów.¹⁰¹ Ponadto, w ramach tego samego badania wykazano, że leczenie ekulizumabem zmniejszyło poziom markerów zapalenia (receptora typu 1 dla czynnika

martwicy nowotworów) i uszkodzenia śródbłonka (stężeniem fragmentów protrombiny F1+2 i D-dimerów) do wartości bliskich normie.¹⁰¹ Zmniejszenie poziomu markerów obserwowano zarówno w populacji z nieprawidłowościami genetycznymi, jak i bez.¹⁰¹

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ze względu na brak badań RCT wszystkie przedstawione w analizie zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) dotyczą pacjentów leczonych ekulizumabem. W poniższych tabelach przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz czasu obserwacji zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment emergent adverse events, TEAEs), które wystąpiły u co najmniej jednego pacjenta. Szczegółowe dane dotyczące AE są dostępne w raportach z badań klinicznych.

6.1 Badanie C08-002

W ciągu 2 lat wszystkich 17 pacjentów włączonych do badania C08-002 doświadczyło co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego (SAE) i co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE). Wszystkie zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z badanym lekiem^{††} przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem ekulizumabem – badanie C08-002.

Zdarzenie niepożądane	1 dzień - 6 miesięcy	6 - 12 miesięcy	12 - 18 miesięcy	18+ miesięcy	Wszystkie	Największe nasilenie
Poważne zdarzenia niepożądane^a						
Nadciśnienie złośliwe	1(6)	1(6)	-	-	2(12)	Umiarkowane
Bezobjawowa bakteriuria	-	1(6)	-	-	1(6)	Łagodne
Nadciśnienie	1(6)	-	-	-	1(6)	Ciężkie
Zdarzenia niepożądane						
Astenia	1(6)	-	-	-	1(6)	Umiarkowane
Zapalenie skóry	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Biegunka	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Rumień	1(6)	-	-	-	1(6)	Umiarkowane
Zmęczenie	-	-	-	1(6)	1(6)	Umiarkowane
Ból głowy	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Spadek hematokrytu	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Hematuria	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Spadek poziomu hemoglobiny	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne

^{††} zgłaszane jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z lekiem.

Półpasiec	-	1(6)	-	-	1(6)	Łagodne
Liszajec	1(6)	-	-	-	1(6)	Umiarkowane
Leukopenia	2(12)	-	-	-	2(12)	Łagodne
Nudności	2(12)	-	-	-	2(12)	Łagodne
Gorączka	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Drżenie	1(6)	-	-	-	1(6)	Umiarkowane
Infekcja układu moczowego	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Zawroty głowy	1(6)	-	-	-	1(6)	Łagodne
Wymioty	2(12)	-	-	1(6)	3(18)	Łagodne

^a Poważne zdarzenie niepożądane zostało zdefiniowane jako jakiekolwiek zdarzenie, które prowadzi do zgonu, jest bezpośrednio zagrażające życiu, wymaga hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, skutkujące trwałą bądź znaczną niepełnosprawnością/niezdolnością do pracy, lub stanowi wadę wrodzoną/okołoporodową.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (zgłaszane przez co najmniej 10% pacjentów), które uznano za związane z zastosowanym leczeniem to: nadciśnienie złośliwe (12%), leukopenia (12%), nudności (12%) i wymioty (18%). Zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością w okresie od 26 tygodnia do 104 tygodnia leczenia (2 lata). Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych. Wśród sześciu pacjentów, którzy przegrali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji. U jednego pacjenta, który otrzymał pojedynczą dawkę ekulizumabu, stwierdzono pozytywny wynik na obecność przeciwciał neutralizujących i przerwano leczenie po zdiagnozowaniu tocznia rumieniowatego układowego (kryterium wykluczenia).

6.2 Badanie C08-003

W ciągu 2 lat wszystkich 20 pacjentów włączonych do badania C08-003 doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE), a u 12 pacjentów (60%) wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (SAE). Wszystkie zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z badanym lekiem^{##} przedstawiono w tabeli poniżej.

^{##} zgłaszane jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z lekiem.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z eculizumabem – badanie C08-003.

Zdarzenie niepożądane	1 dzień - 6 miesięcy	6 - 12 miesięcy	12 - 18 miesięcy	18+ miesięcy	Wszystkie	Największe nasilenie
Poważne zdarzenia niepożądane^a						
Grypa	-	-	1(5)	-	1(5)	Ciężkie
Zapalenie otrzewnej	1(5)	-	-	-	1(5)	Ciężkie
Miażdżyca żyły w miejscu infuzji	1(5)	1(5)	-	-	2(10)	Ciężkie
Zdarzenia niepożądane						
Zaburzenia krzepnięcia krwi	1(5)	-	-	-	1(5)	Łagodne
Łysienie	1(5)	-	-	-	1(5)	Łagodne
Anemia	1(5)	-	-	-	1(5)	Umiarkowane
Dyskomfort w klatce piersiowej	-	-	1(5)	-	1(5)	Łagodne
Kaszel lub kaszel produktywny	1(5)	-	1(5)	-	2(10)	Łagodne
Obustronna utrata słuchu	-	1(5)	-	-	1(5)	Umiarkowane
Wynaczymienie	1(5)	-	-	-	1(5)	Umiarkowane
Ból głowy	2(10)	-	1(5)	-	3(15)	Umiarkowane (1 pacjent)
Zakażenie poliomawirusem	1(5)	-	-	-	1(5)	Łagodne
Niedociśnienie	1(5)	-	-	-	1(5)	Umiarkowane
Leukopenia	1(5)	1(5)	-	-	2(10)	Łagodne
Limfopenia	2(10)	-	-	-	2(10)	Umiarkowane
Krwotok miesiączkowy	-	-	-	1(5)	1(5)	Łagodne
Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	1(5)	-	-	1(5)	Łagodne
Zapalenie nosogardzieli	1(5)	-	-	-	1(5)	Łagodne
Ból gardła i krtani	-	1(5)	-	-	1(5)	Umiarkowane
Świąd	1(5)	-	-	-	1(5)	Łagodne
Gorączka Q	-	1(5)	-	-	1(5)	Umiarkowane
Katar	1(5)	-	-	-	1(5)	Umiarkowane
^a Poważne zdarzenie niepożądane zostało zdefiniowane jako jakiekolwiek zdarzenie, które prowadzi do zgonu, jest bezpośrednio zagrażające życiu, wymaga hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, skutkujące trwałą bądź znaczną niepełnosprawnością/niezdolnością do pracy, lub stanowi wadę wrodzoną/okołoporodową.						

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (zgłaszane przez co najmniej 10% pacjentów), które uznano za związane z zastosowanym leczeniem to: miażdżyca żyły w

miejscy infuzji (10%), kaszel lub kaszel produktywny (10%), ból głowy (15%), leukopenia (10%) i limfopenia (10%). Zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością w okresie od 26 tygodnia do 104 tygodnia leczenia (2 lata). Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych. Wśród dwóch pacjentów, którzy przegrali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji.

Jeden z pacjentów wymagał leczenia z zastosowaniem osocza, które podjęto w celu zatrzymania krwotoku jelitowego poprzez wprowadzenie czynników krzepnięcia, zapoczątkowano u niego również hemodializy ze względu na ciężką niewydolność nerek. Pacjent zmarł po 1,9 roku leczenia ekulizumabem z powodu powikłań w postaci krwotoku jelitowego (jak wspomniano powyżej). Zostało to uznane za niezwiązane ze stosowaniem ekulizumabu. Dokładna przyczyna pozostaje nieznana.

6.3 Badanie C09-001r, badanie retrospektywne

W badaniu retrospektywnym u 22 pacjentów (73%) wystąpiło co najmniej jedno AE (patrz tabela poniżej). Żaden z 30 pacjentów nie przerwał badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych w czasie leczenia ekulizumabem.

W badaniu tym odnotowano 2 zgony (7%). W obu przypadkach stwierdzono, iż wystąpienie ich nie było związane ze stosowaną terapią lekową (tj. udar oraz rozwarstwienie tętnicy szyjnej).

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu C09-001r.

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów
N=30 (%)	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	22 (73)
Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane	8 (27)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18 (60)
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (20)
Grypa	3 (10)
Zapalenie nosogardzieli	3 (10)
Zaburzenia żołądka i jelit	13 (43)
Biegunka	8 (27)
Wymioty	7 (23)
Nudności	3 (10)
Ból brzucha	3 (10)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12 (40)

Gorączka	9 (30)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 (37)
Kaszel	7 (23)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	4 (13)
Zaburzenia układu nerwowego	11 (37)
Ból głowy	5 (17)
Zaburzenia psychiczne	7 (23)
Bezsenna	3 (10)
Zaburzenia serca	6 (20)
Tachykardia	4 (13)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 (20)

(%)wartości procentowe szacowano w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów.

6.4 Badanie C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS

[Redacted text block]

6.5 Badanie C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS

[Redacted text block]

6.6 Wnioski – ocena bezpieczeństwa

Ekulizumab jest ogólnie bardzo dobrze tolerowany. Chociaż prawie wszyscy pacjenci zgłaszali zdarzenia niepożądane w badaniach dla aHUS, tylko niektóre z nich zostały uznane przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem. W dwóch prospektywnych (C08-002 i C08-003) badaniach było tylko jedno zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do przerwania leczenia i zostało uznane za niezwiązane z badanym lekiem. W badaniu retrospektywnym odnotowano 2 zgony, ale żaden z nich nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

Profil bezpieczeństwa ekulizumabu w leczeniu pacjentów z aHUS jest zgodny z profilem bezpieczeństwa ekulizumabu raportowanym wcześniej w grupie pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH). Większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia aHUS ekulizumabem nie zostało uznanych za związane z zastosowanym lekiem, ponadto większość miała charakter łagodny. Nie zidentyfikowano różnic w bezpieczeństwie w obrębie różnych grup wiekowych (w tym u dzieci) lub w obrębie innych subpopulacji zidentyfikowanych w analizie.

W badaniach prospektywnych C08-002 i C08-003 nie odnotowano wystąpienia infekcji meningokokowych u pacjentów z aHUS leczonych ekulizumabem, podobnie jak w badaniu retrospektywnym C09-001r. [REDACTED]

Ekulizumab stosowany w leczeniu długoterminowym był dobrze tolerowany, a liczba odnotowanych zdarzeń niepożądanych zmniejszała się wraz z upływem czasu leczenia. W fazie przedłużonej badań nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii lub poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń meningokokowych^{78,90}. Zgodnie z oczekiwaniami, w czasie dłuższej ekspozycji na lek liczba pacjentów z najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wydaje się zwiększać, co widoczne jest zwłaszcza w populacji uwzględnionej w badaniu C08-003A/B (tj. populacja z długim czasem trwania aHUS). Należy jednak zauważyć, że zdarzenia niepożądane opisane w zaktualizowanym raporcie nie są poważne i wyleczenie ich nie stanowi problemu z punktu widzenia praktyki klinicznej. Zależność między stosowanym lekiem a

występującymi w trakcie leczenia zdarzeniami niepożądanymi jest trudna do ustalenia, ponieważ brak jest bezpośrednich porównań z innymi interwencjami. Niektóre ze zdarzeń niepożądanych mogą być spowodowane równoczesnym stosowaniem innych leków (np. leków immunosupresyjnych).

7 Podsumowanie wyników analizy

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu 4 prospektywne badania kliniczne oraz 1 badanie retrospektywne. Analiza tych badań wykazała, że leczenie ekulizumabem powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz, zapobiegało progresji do schyłkowej niewydolności nerek znacząco poprawiając ich czynność, eliminowało lub redukowało potrzebę leczenia z zastosowaniem osocza oraz znacząco przyczyniało się do poprawy stanu zdrowia.

Badanie prospektywne C08-002

Do badania C08-002 włączono pacjentów we wczesnej fazie aHUS z objawami postępującej mikroangiopatii zakrzepowej i utrzymującym się upośledzeniem czynności nerek pomimo leczenia z zastosowaniem osocza (N=17, analiza ITT; 2 pacjentów przerwało leczenie). Poniżej zebrano wyniki tego badania.

Skuteczność

Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem obserwowano istotne zwiększenie liczby płytek krwi względem wartości początkowej. Do 26. tygodnia średnia liczba płytek krwi wzrosła o $73 \times 10^9/L$ (95%CI: 40-105; $p=0,0001$), do 64. tygodnia o $91 \times 10^9/L$ (95% CI: 67-116; $p<0,0001$), do 104. tygodnia o $75 \times 10^9/L$ (95% CI: 54-96; $p<0,001$), a do 156. tygodnia o 136 (SD=41; $p=0,007$).

Normalizacja liczby płytek krwi

Normalizacja liczby płytek krwi została zdefiniowana jako stężenie płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/L$ utrzymujące się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu. Do 26. tygodnia normalizację osiągnięto u 82% (14/17) pacjentów. Po 3 latach obserwacji odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację wzrósł do 88% (15/17).

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

Przez 26 tygodni nie odnotowano nowych zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej u 88% pacjentów (15/17). Wynik ten utrzymano do końca trwania badania (tj. do zakończenia 3. roku obserwacji).

Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii

Po upływie 26 tygodni leczenia dobowy odsetek interwencji (PE/PI lub nowe dializy) w przypadku zakrzepowej mikroangiopatii zmalał z 0,88 interwencji/pacjentodzień (zakres

od 0,04 do 1,59) do 0 interwencji/pacjentodzień (zakres od 0,00 do 0,31) ($p < 0,0001$). Redukcja ta utrzymywała się do końca trwania badania (tj. do zakończenia 3. roku obserwacji).

Poprawa PChN ≥ 1 stadium

Utrzymującą się poprawę PChN o co najmniej 1 stadium zaobserwowano u 59% pacjentów (10/17; 95% CI: 33-82) w 26. tygodniu leczenia, u 65% pacjentów (11/17; 95% CI: 38-86) w 64. tygodniu, u 71% pacjentów (12/17; 95% CI: 44-90) po upływie 2 lat i u 76% pacjentów (13/17; 95% CI: 50-93) po upływie 3 lat.

Zmiana eGFR względem wartości początkowej

W 26. tygodniu leczenia średnia wartość eGFR wzrosła o 33 mL/min/1.73m² (95% CI: 16-50) względem wartości początkowej. Poprawa ta postępowała i po upływie 2 lat inkrement ten wynosił 37 mL/min/1.73m² (95% CI: 17-57), a po upływie 156. tygodni 54 mL/min/1.73m² (95% CI: 12-96).

Poprawa czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m²

Poprawę czynności nerek o co najmniej 15 mL/min/1.73m² zaobserwowano u 47% pacjentów (8/17; 95% CI: 23-72) w 26. tygodniu leczenia, u 53% pacjentów (9/17; 95% CI: 28-77) w 64. tygodniu i u 59% pacjentów (10/17; 95% CI: 33-82) pod koniec 2. i 3. roku obserwacji.

Zmniejszenie białkomoczu ≥ 1 stopień

W 26. tygodniu leczenia u 75% pacjentów (12/16 - analizie poddano wyłącznie populację ze zdiagnozowanym białkomoczem w momencie włączenia do badania) odnotowano zmniejszenie białkomoczu o co najmniej 1 stopień. Poprawa ta postępowała i pod koniec 1. roku odsetek ten wzrósł do 81%, a pod koniec 2. roku do 88%.

Poprawa jakości życia

Leczenie ekulizumabem przyczyniło się do poprawy jakości życia (EQ-5D) pacjentów. W 26. tygodniu leczenia inkrement ten wynosił 0,32 ($p < 0,0001$), w 64. tygodniu 0,30 ($p < 0,0001$), w 104. tygodniu 0,29 ($p < 0,0001$), a w 152. tygodniu 0,29 ($p < 0,0001$). Po upływie 26 tygodni minimalną istotną różnicę (MID=0,06) w jakości życia osiągnięto u 80% pacjentów (12/15; 95% CI: 52-96). Odsetek ten wzrósł do 87% (13/15; 95% CI: 59-98) pod koniec 64. tygodnia i utrzymał się na tym poziomie do 100. tygodnia obserwacji.

Poprawa wartości Hgb ≥ 20 g/L

Po upływie 26 tygodni poprawę stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L uzyskano u 65% pacjentów (11/17; 95% CI: 38-86). Odsetek ten wzrósł do 76% (13/17; 95% CI: 50-93) pod koniec 64. tygodnia i utrzymał się na tym poziomie do zakończenia drugiego roku obserwacji.

Normalizacja hematologiczna

Normalizację hematologiczną uzyskano u większości pacjentów. Po upływie 26 tygodni osiągnięto ją u 76% pacjentów (13/17; 95% CI: 50-93). Odsetek ten wzrósł do 88% (15/17; 95% CI: 64-99) pod koniec 64. tygodnia i utrzymał się na tym poziomie do momentu zakończenia badania, tj. do zakończenia 3. roku obserwacji.

Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej

Po upływie 26 tygodni leczenia całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej zaobserwowano u 65% pacjentów (11/17). Odsetek ten wzrósł do 76% (13/17; 95% CI: 50-93) w 64. tygodniu obserwacji i utrzymał się na tym poziomie do 100. tygodnia.

Bezpieczeństwo

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (zgłaszane przez co najmniej 10% pacjentów), które uznano za związane z zastosowanym leczeniem to: nadciśnienie złośliwe (12%), leukopenia (12%), nudności (12%) i wymioty (18%). Zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością w okresie od 26 tygodnia do 104 tygodnia leczenia (2 lata). Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych. Wśród sześciu pacjentów, którzy przerwali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji.

Badanie prospektywne C08-003

Do badania C08-003 włączono pacjentów od dawna chorujących na aHUS z przewlekłą chorobą nerek, długotrwale leczonych z zastosowaniem osocza. Mediana czasu od momentu rozpoznania aHUS do momentu włączenia do badania przesiewowego (screening) wynosiła 48 miesięcy, a mediana czasu leczenia z zastosowaniem osocza (przed podaniem pierwszej dawki ekulizumabu) wynosiła 10 miesięcy. Pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli znaczącą i długoletnią niewydolność nerek, 50% z nich miało ciężką PChN w stadium 4-5, a 90% PChN w stadium 3-5. Poniżej zebrano wyniki tego badania.

Skuteczność

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Przez 26 tygodni nie odnotowano nowych zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej u 80% pacjentów (16/20; 95% CI: 56-94). Czterech pacjentów, którzy nie osiągnęli tego punktu końcowego, nie było leczonych z zastosowaniem osocza ani dializ. Odsetek ten wzrósł do 95% (19/20, 95% CI: 75-99) pod koniec 156. tygodnia obserwacji.

Normalizacja liczby płytek krwi

Do 26. tygodnia normalizację liczby płytek krwi osiągnięto u 90% pacjentów (18/20; 95% CI: 68-99). Wynik ten utrzymano do końca trwania badania.

Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, przed leczeniem ekulizumabem

W przypadku wszystkich pacjentów (20/20) wyeliminowano konieczność leczenia z zastosowaniem osocza. Korzyść tę utrzymano do końca trwania badania (do zakończenia 156. tygodnia obserwacji).

Poprawa PChN ≥ 1 stadium

Utrzymującą się poprawę PChN o co najmniej 1 stadium zaobserwowano u 35% pacjentów (7/20; 95% CI: 15-59) w 26. tygodniu leczenia, u 45% pacjentów w 62. tygodniu i u 60% pacjentów w 114. tygodniu. Wszyscy pacjenci, u których odnotowano poprawę w przeciągu pierwszych 114 tygodni obserwacji, utrzymali ją do końca trwania badania (156. tydzień).

Zmiana eGFR względem wartości początkowej

W 26. tygodniu leczenia średnia wartość eGFR wzrosła o 6 mL/min/1.73m² (95% CI: 3-9; p<0,0001) względem wartości początkowej. Poprawa ta postępowała i po upływie 2 lat inkrement ten wyniósł 8 mL/min/1.73m² 95% CI: -1-17; p<0,05).

Poprawa czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m²

Poprawę czynności nerek o co najmniej 15 mL/min/1.73m² zaobserwowano u 5% pacjentów (1/20) w 26. tygodniu leczenia, u 15% pacjentów (3/20) w 62. tygodniu i u 40% pacjentów (8/20) w 114. i 156. tygodniu obserwacji.

Zmniejszenie białkomoczu ≥ 1 stopień

W 26. tygodniu leczenia u 55% pacjentów (6/11 - analizie poddano wyłącznie populację ze zdiagnozowanym białkomoczem w momencie włączenia do badania) odnotowano zmniejszenie białkomoczu o co najmniej 1 stopień. Poprawa ta postępowała i pod koniec 1. roku odsetek ten wzrósł do 64% (7/11), a pod koniec 2. roku do 82% (9/11).

Poprawa jakości życia

Leczenie ekulizumabem przyczyniło się do poprawy jakości życia (EQ-5D) pacjentów. W 26. tygodniu leczenia inkrement ten wynosił 0,10; w 62. tygodniu 0,13; w 104. tygodniu 0,12; a w 152. tygodniu 0,16. Po upływie 26 tygodni minimalną istotną różnicę (MID = 0,06) w jakości życia osiągnięto u 73% pacjentów (8/11; 95% CI: 39-94). Odsetek ten utrzymał się do 62. tygodnia obserwacji.

Poprawa wartości Hgb > 20 g/L

Po upływie 26 tygodni poprawę stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L uzyskano u 45% pacjentów (9/20; 95% CI: 38-86). Odsetek ten wzrósł do 50% (10/20; 95% CI: 27-73) pod koniec 62. tygodnia i do 65% (13/20; 95% CI: 41-85) pod koniec 114. tygodnia

Normalizacja hematologiczna

Normalizację hematologiczną uzyskano u większości pacjentów. Po upływie 26 tygodni osiągnięto ją u 90% pacjentów (18/20; 95% CI: 68-99). Odsetek ten utrzymywał się przez cały okres trwania badania.

Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej

Po upływie 26 tygodni leczenia całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej zaobserwowano u 25% pacjentów (5/20; 95% CI: 9-49). Odsetek ten wzrósł do 35% (7/20; 95% CI: 15-59) w 64. tygodniu i do 55% (11/20; 95% CI: 32-77) w 100. tygodniu obserwacji.

Bezpieczeństwo

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (zgłaszane przez co najmniej 10% pacjentów), które uznano za związane z zastosowanym leczeniem to: miażdżyca żyły w miejscu infuzji (10%), kaszel lub kaszel produktywny (10%), ból głowy (15%), leukopenia (10%) i limfopenia (10%). Zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością w okresie od 26 tygodnia do 104 tygodnia leczenia (2 lata). Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności terapii w fazie przedłużonej badania. W badaniu nie odnotowano również przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych. Wśród dwóch pacjentów, którzy przerwali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji.

Badanie prospektywne C10-003

Badanie C10-003 było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto populację pediatryczną (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat) z aHUS. Badanie to zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ekulizumabu w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowej w populacji pediatrycznej z aHUS. [REDACTED]

[REDACTED] Poniżej zebrano wyniki tego badania.

Skuteczność

Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Po upływie 26 tygodni leczenia całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej zaobserwowano u 64% pacjentów (14/22; 95% CI: 41-83). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 68% (15/22; 95% CI: 50-93).

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

Przez 26 tygodni nie odnotowano nowych zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej u 95% pacjentów (21/22; 95%CI: 77-100). Wynik ten utrzymano do końca trwania badania.

Całkowita normalizacja parametrów hematologicznych

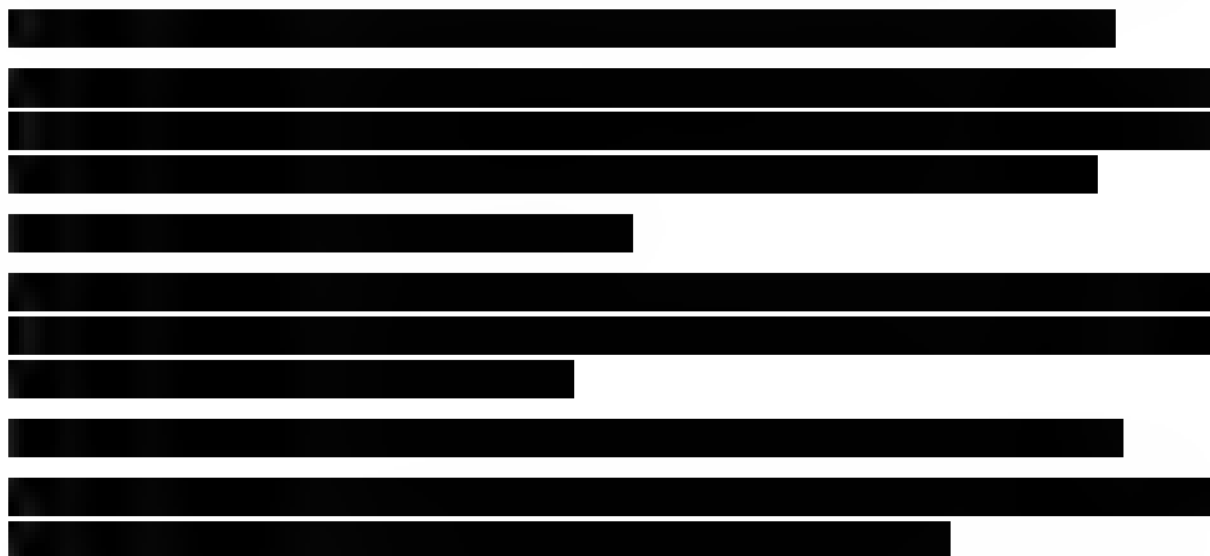
Całkowitą normalizację hematologiczną zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ($> 150 \times 10^9/L$) i aktywności LDH ($<GGN$) utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu. Po upływie 26 tygodni całkowitą normalizację parametrów hematologicznych osiągnęto u 82% pacjentów (18/22; 95% CI: 60-95). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 91% (20/22; 95% CI: 71-99).

Poprawa czynności nerek (eGFR) $\geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$

Poprawę czynności nerek o co najmniej $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ zaobserwowano u 86% pacjentów (19/22; 95% CI: 65-97). Wynik ten utrzymano do końca trwania badania.

Zmniejszenie stężenia kreatyniny $\geq 25\%$ w porównaniu do stanu początkowego

Po upływie 26 tygodni poprawę funkcjonowania narządów osiągnęto u 79% pacjentów (16/22; 95% CI: 50-89), co rozumiane jest w badaniu jako zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego



Normalizacja liczby płytek krwi

Do 26. tygodnia normalizację liczby płytek krwi osiągnęto u 96% pacjentów (21/22; 95% CI: 77-100). Wynik ten utrzymano do końca trwania badania.

Normalizacja aktywności LDH

Normalizację aktywności LDH uzyskano u większości pacjentów. Po upływie 26 tygodni osiągnęto ją u 82% pacjentów (18/22; 95% CI: 60-95). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 91% (20/22; 95% CI: 71-99).

Poprawa wartości Hgb $\geq 20 \text{ g/L}$

Po upływie 26 tygodni poprawę stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L uzyskano u 68% pacjentów (15/22; 95% CI: 45-86). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 73% (16/22; 95% CI: 50-89).

Bezpieczeństwo



Badanie prospektywne C10-004

Badanie C10-004 było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto populację dorosłych z aHUS. Badanie to zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ekulizumabu w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowej z objawami trombocytopenii, hemolizy i niewydolności nerek. [redacted]

[redacted] Poniżej zebrano wyniki tego badania.

Skuteczność

Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej

Po upływie 26 tygodni leczenia całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej zaobserwowano u 73% pacjentów (30/41; 95% CI: 57-86). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 80% (33/41; 95% CI: 65-91).

Zmodyfikowana całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej

Po upływie 26 tygodni leczenia zmodyfikowaną całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej osiągnięto u 56% pacjentów (23/41; 95% CI: 40-72). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 63% (26/41; 95% CI: 47-78).

Całkowita normalizacja parametrów hematologicznych

Całkowitą normalizację hematologiczną zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ($> 150 \times 10^9/L$) i aktywności LDH ($< GGN$) utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu. Po upływie 26 tygodni całkowitą normalizację parametrów hematologicznych osiągnięto u 88% pacjentów (36/41; 95% CI: 74-96) [redacted]. Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 98% (40/41; 95% CI: 87-100).

Poprawa czynności nerek (eGFR) $\geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$

Poprawę czynności nerek o co najmniej 15 mL/min/1.73m² względem wartości początkowej zaobserwowano u 54% pacjentów (22/41; 95% CI: 37-69). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 61% (25/41; 95% CI: 45-76).

[REDACTED]

Normalizacja liczby płytek krwi

Do 26. tygodnia normalizację liczby płytek krwi osiągnięto u 98% pacjentów (40/41; 95% CI: 87-100). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 100% (41/41; 95% CI: 91-100).

Normalizacja aktywności LDH

Normalizację aktywności LDH uzyskano u większości pacjentów. Po upływie 26 tygodni osiągnięto ją u 90% pacjentów (37/41; [REDACTED]). Do końca trwania badania odsetek ten wzrósł do 98% (40/41; 95% CI: 87-100).

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

[REDACTED]

Badanie retrospektywne C09-001r

Badanie C09-001r jest retrospektywnym, otwartym, międzynarodowym badaniem klinicznym, którym objęto 19 pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 11 dorosłych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w leczeniu aHUS w okresie od 2007 roku do grudnia 2009 poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion. Dane zebrane w ramach tego badania są zgodne z wynikami podstawowych badań prospektywnych.¹⁰² Szczegółowe informacje podano poniżej.

Skuteczność

Normalizacja liczby płytek krwi

Liczba płytek krwi wzrosła i utrzymywała się w granicach normy w trakcie leczenia ekulizumabem u 83% pacjentów (25/30; 95% CI: 65-94).

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej

Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej stwierdzono u 67% pacjentów (20/30; 95% CI: 47-83).

Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (przed leczeniem ekulizumabem)

Po upływie 26 tygodni leczenia dobowy odsetek interwencji (PE/PI lub nowe dializy) w przypadku zakrzepowej mikroangiopatii zmalał z 0,34 interwencji/pacjentodzień do 0.

Poprawa czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m²

Poprawę czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m² stwierdzono u 11 pacjentów (37%).

Poprawa PChN ≥ 1 stadium

Utrzymującą się poprawę PChN o co najmniej 1 stadium zaobserwowano u 40% pacjentów (12/40).

Poprawa wartości Hgb > 20 g/L

Utrzymującą się poprawę stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L przez co najmniej 4 tygodnie zaobserwowano u 43% pacjentów (13/30; 95% CI: 25-63).

Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej

Całkowitą odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej uzyskano u 33% pacjentów (10/30).

Bezpieczeństwo

W badaniu retrospektywnym u 22 pacjentów (73%) wystąpiło co najmniej jedno AE (patrz tabela poniżej). Żaden z 30 pacjentów nie przerwał badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia infekcji meningokokowych w czasie leczenia ekulizumabem.

W badaniu tym odnotowano 2 zgony (7%). W obu przypadkach stwierdzono, iż wystąpienie ich nie było związane ze stosowaną terapią lekową (tj. udar oraz rozwarstwienie tętnicy szyjnej).

8 Ograniczenia

- Brak randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych, co jest jednak przewidywalne w przypadku chorób rzadkich. Ze względu na ciężki, zagrażający życiu charakter choroby oraz udowodnioną skuteczność ekulizumabu raportowaną w kilku opublikowanych opisach przypadków, nie jest możliwe przeprowadzenie badań z randomizacją, w których pacjenci w stanie krytycznym nie byłoby leczeni ekulizumabem. W związku z tym badania prospektywne mają charakter badań otwartych, nierandomizowanych.
- Niektóre dane są dostępne tylko w formie abstraktów konferencyjnych.
- W celu uzyskania szerszych i bardziej złożonych danych wykorzystano nieopublikowane dane dostarczone przez producenta ekulizumabu.

9 Dyskusja

W odróżnieniu od historycznie stosowanego niespecyficznego leczenia wspomagającego z zastosowaniem osocza, ekulizumab bezpośrednio i silnie blokuje aktywację końcowej fazy dopełniacza, hamując w ten sposób przewlekłą niekontrolowaną aktywność układu dopełniacza, proces zapalny i wynikającą z tego mikroangiopatię zakrzepową.⁵⁴ Ekulizumab skutecznie redukuje leżącą u podstaw choroby mikroangiopatię zakrzepową, zapobiega rozwojowi choroby, jak również pozwala na odwrócenie uszkodzeń nerki lub zapobiega dalszym, w efekcie czego niektórzy pacjenci z aHUS mogą przerwać dializy, a większość chorych, którzy odpowiednio wcześnie podjęli leczenie unika dializ, transplantacji nerek i stosowania PE/PI. Ekulizumab przyczynia się również do znacznej poprawy jakości życia pacjentów.^{34,35,36,37} Korzyści te wykazano w 4 prospektywnych badaniach klinicznych w ramach których leczono 100 pacjentów, jak również w 1 badaniu retrospektywnym obejmującym różnorodną populację chorych na aHUS (w tym pacjentów w różnym wieku). W porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby i słabymi rokowaniami w rozważanej populacji, powyższe badania są pierwszymi, które świadczą o istnieniu sprawdzonej, skutecznej i bezpiecznej formy leczenia aHUS^{35,37,30,103,104}. Krótko mówiąc, leczenie ekulizumabem pacjentów z aHUS zmienia przebieg choroby i poprawia rokowania chorych.

W dniu 23. września 2011 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała ekulizumab w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego w populacji dzieci i dorosłych. Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła lek we wnioskowanym wskazaniu 24. listopada 2011 roku. Ze względu na przewlekły charakter choroby, wysokie ryzyko przedwczesnego zgonu, a także rozwój ciężkich chorób współistniejących, w ChPL Soliris® zaleca się stosowanie tego produktu przez cały okres życia pacjenta.

Zahamowanie aktywacji końcowej fazy dopełniacza i generacji kompleksu C5b-9 zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji meningokokowej, w związku z czym stosowanie ekulizumabu zwiększa podatność niezaszczepionego pacjenta na zakażenie meningokokowe (*Neisseria meningitidis*). Jak wskazano w ChPL ekulizumabu każdego pacjenta należy zaszczepić na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris.¹⁰⁵ Pacjentom poniżej 2. roku życia oraz tym, którzy otrzymali produkt Soliris wcześniej niż na 2 tygodnie po zaszczepieniu przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. Pacjenta należy ponownie zaszczepić, zgodnie z aktualnymi medycznymi wytycznymi dotyczącymi stosowania szczepionek. Zdecydowanie zaleca się tetrawalentne szczepionki przeciwko serotypom A, C, Y i W135, w miarę możliwości szczepionki skoniugowane.

Ekulizumab nie powinien być podawany pacjentom z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitides* lub pacjentom, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko

Neisseria meningitides lub **nie** otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami. Pacjent leczony ekulizumabem powinien nosić przy sobie „Kartę bezpieczeństwa pacjenta”.

10 Wnioski

Podsumowując, aHUS jest ultrazadką, zagrażającą życiu postępującą chorobą, w przebiegu której przewlekła i niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza naraża pacjentów na ciągłe ryzyko nagłego i postępującego uszkodzenia nerek, a także innych narządów. W trakcie pierwszego roku od postawienia diagnozy 65% pacjentów umiera, wymaga dializy lub rozwija trwałe upośledzenie funkcji nerek pomimo podjęcia leczenia z zastosowaniem osocza.^{10,12,15}

Długotrwała terapia ekulizumabem jest pierwszą i jedyną formą leczenia aHUS, która bezpośrednio hamuje przewlekłą niekontrolowaną aktywność układu dopełniacza, skutecznie zapobiega rozwojowi choroby, jak również odwraca uszkodzenia nerek lub zapobiega dalszym. W efekcie, niektórzy pacjenci z aHUS mogą przerwać dializy, a większość z nich, która odpowiednio wcześniej podjęła leczenie ekulizumabem, unika dializ, transplantacji nerek i stosowania PE/PI, co przyczynia się do znacznej poprawy jakości życia pacjentów.

11 Załączniki

11.1 Prace włączone do opracowania

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
Publikacje pełnotekstowe				
1	Licht 2015	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. <i>Kidney Int.</i> 2015 Feb 4 [Epub ahead of print].
2	Legendre 2013a	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Legendre C.M. Licht C. Muus P. Greenbaum L.A. Babu S. Bedrosian C Bingham C. Cohen D.J. Delmas Y. Douglas K. Eitner F. Feldkamp T. Fouque D. Furman R.R. Gaber O. Herthelius M. Hourmant M. Karpman D. Lebranchu Y. Mariat C. Menne J. Moulin B. Nurnberger J. Ogawa M. Remuzzi G. Richard T. Sberro-Soussan R. Severino B. Sheerin N.S. Trivelli A. Zimmerhackl L.B. Goodship T. Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. <i>New England Journal of Medicine</i> (2013) 368:23 (2169-2181). Date of Publication: 2013
3	CSR 2014 (C10-003)	C10-003	dokument dostarczony przez producenta	Final clinical study report for Eculizumab (Soliris®). C10-003 an open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. 18 August 2014.
4	CSR 2014 (C10-004)	C10-004	dokument dostarczony przez producenta	Final clinical study report for Eculizumab (Soliris®). C10-004 an open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). 18 August 2014.
5	CHMP 2011	C08-002A/B C08-003A/B C09-001r	referencja	Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) assessment report for Soliris published by the European Medicines Agency (EMA). 22 September 2011. On-line access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf
Abstrakty konferencyjne				

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
6	Van de Walle 2014a	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Vande Walle J, Johnson S, Harvey E, Kincaid J. Progression to end-stage renal disease is reduced with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome <i>Critical Care</i> 2015, 19(Suppl 1):P329 (doi: 10.1186/cc14409).
7	Van de Walle 2015b	C08-002A/B C08-003A/B C10-003 C10-004	przegląd systematyczny	Vande Walle J, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid J, Haller H. Early initiation of eculizumab treatment in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome improves long-term outcomes: a pooled analysis of clinical trials. <i>Critical Care</i> 2015, 19(Suppl 1):P330 (doi: 10.1186/cc14410).
8	Minetti 2014	C10-004	przegląd systematyczny	Minetti E, Legendre C, Hourmant M, Campistol J.M, Espinosa M, Gaber A.O, Menne J, Provot F, Rondeau E, Ruggenenti P, Ogawa M, Bedrosian C.L, Fakhouri F. Inhibition of complement-mediated thrombotic microangiopathy with eculizumab improves hematological and renal outcomes in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Haematologica</i> (2014) 99 SUPPL. 1 (537). Date of Publication: 1 Jun 2014
9	Cataland 2014	C10-003 C10-004 (mutations)	przegląd systematyczny	Cataland SR, Feldkamp T, Bedrosian CL, Kincaid J, Minetti EE. Eculizumab is an effective treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric and adult patients with or without identified genetic complement mutations or complement factor H autoantibodies [abstract 2789]. <i>Blood</i> . 2014;124:2789.
10	Cofiell 2014b	C10-004 (biomarkers)	przegląd systematyczny	Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M, Bedrosian C, Faas S. Eculizumab reduces terminal complement (TC) and complement alternative pathway (CAP) activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis and renal injury in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients [abstract MP035]. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2014;29(suppl 3):iii339-iii340.
11	Van de Walle 2014a	C10-003	przegląd systematyczny	Walle J.V, Greenbaum L.A, Bedrosian C.L, Ogawa M, Kincaid J.F, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in pediatric patients with aHUS, with or without baseline dialysis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2014) 29 SUPPL. 3 (iii164). Date of Publication: May 2014
12	Van de Walle 2014b	C10-003 (dialysis subgroup)	przegląd systematyczny	Van de Walle J, Greenbaum LA, Bedrosian CL, Ogawa M, Kincaid J, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in pediatric patients with aHUS, with or without baseline dialysis [abstract SA-P0546]. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2014;25:761A.
13	Fakhouri 2014a	C10-004	przegląd systematyczny	Fakhouri F, Bedrosian C.L, Ogawa M, Kincaid J.F, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in adult patients with aHUS, with or without baseline dialysis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2014) 29 SUPPL. 3 (iii166-iii167). Date of Publication: May 2014 (SP286 abstract number)

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
14	Johnson 2014a	C08-002A/B C08-003A/B (survival)	przegląd systematyczny	Johnson S, Khursigara G, Yen J, Wang J, Silliman N, Bedrosian C. Eculizumab improves survival in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients [abstract SP606]. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2014;29(suppl 3):iii275.
15	Johnson 2014b	C08-002A/B C08-003A/B (survival)	przegląd systematyczny	Johnson S, Khursigara G, Yen J, Wang J, Silliman N, Bedrosian CL. Improved survival with ongoing eculizumab versus supportive care in patients with atypical hemolytic uremic syndrome [abstract P1231]. <i>Haematologica.</i> 2014;99(suppl 1):473.
16	Lathia 2014a	C08-002A/B C08-003 A/B C09-001r	przegląd systematyczny	Lathia C, Kassir N, Mouksassi MS, Jayaraman B, Marier JF, Bedrosian CL. PK/PD modeling of eculizumab and free complement component protein C5 in pediatric and adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). <i>Clin Pharmacol Therapeu.</i> 2014; 95(S1):S2.
17	Lathia 2014b	C08-002A/B C08-003 A/B C09-001r	przegląd systematyczny	Lathia C, Kassir N, Mouksassi MS, Jayaraman B, Marier JF, Bedrosian CL. PK/PD modeling of eculizumab and free complement component protein C5 in pediatric and adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). <i>Clin Pharmacol Therapeu.</i> 2014; 95(S1):S2-S3.
18	Weekers 2014	C10-004	przegląd systematyczny	Weekers LE, Campistol JM, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti E, Provot F, Rondeau E, Ogawa M, Bedrosian CL, Hourmant M. Eculizumab treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome: results from the largest prospective clinical trial to date [abstract P105]. <i>Crit Care.</i> 2014;18(suppl 1):S37.
19	Licht 2013a	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C. Muus P. Legendre C. Delmas Y. Herthelius M. Bedrosian C.L. Loirat C. Time to hematologic and renal improvements in atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and Chronic Kidney Disease (CKD) treated with eculizumab. <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013
20	Muus 2013a	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Muus P. Bedrosian C.L. Furman R.R. Legendre C. Loirat C. Time to hematologic and renal improvements in aHUS patients with progressing thrombotic microangiopathy treated with eculizumab over two years. <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013
21	Fakhouri 2013a	C10-004	przegląd systematyczny	Fakhouri F. Hourmant M. Cataland S.R. Espinosa M. Gaber A.O. Menne J. Minetti E. Provot F. Rondeau E. Ruggenti P. Weekers L. Ogawa M. Bedrosian C.L. Legendre C. Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal function in adult patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013
22	Greenbaum 2013	C10-003	przegląd systematyczny	Greenbaum L. Fila M. Ardissino G. Al-Akash S. Evans J. Henning P. Lieberman K. Maringhini S. Pape L. Rees L. Kar N. Walle J.V. Ogawa M. Bedrosian C.L. Licht C. Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013
23	Licht 2013b	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C. Muus P. Legendre C. Delmas Y. Herthelius M. Bedrosian C.L. Loirat C. Hematologic and renal improvements in atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and chronic kidney disease in response to eculizumab <i>Pediatric Nephrology</i>

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
				(2013) 28:8 (1565-1566). Date of Publication: August 2013
24	Douglas 2013a	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Douglas K. Furman R. Babu S. Bedrosian C.L.C. Hematologic outcomes at 2 years in eculizumab-treated atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and chronic kidney disease. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2013) 11 SUPPL. 2 (754-755). Date of Publication: July 2013
25	Furman 2013	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Furman R. Babu S. Douglas K. Bedrosian C.L.C. Atypical hemolytic uremic syndrome patients with progressing thrombotic microangiopathy treated with ongoing eculizumab have favorable hematologic outcomes at 2 years. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2013) 11 SUPPL. 2 (755-756). Date of Publication: July 2013
26	Muus 2013b	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Muus P. Furman R. Douglas K. Babu S. Legendre C. Bedrosian C. Loirat C. Time to hematologic and renal improvements in AHUS patients with progressing thrombotic microangiopathy after commencement and during continuation of eculizumab for more than 2 years. <i>Haematologica</i> (2013) 98 SUPPL. 1 (688). Date of Publication: 1 Jun 2013
27	Muus 2013c	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Muus P. Loirat C. Licht C. Langman C. Bedrosian C. Legendre C. Historical evidence of systemic multiorgan complications in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients before eculizumab therapy either in prospective trials or in real-world use. <i>Haematologica</i> (2013) 98 SUPPL. 1 (689-690). Date of Publication: 1 Jun 2013
28	Douglas 2013b	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Douglas K. Sheerin N. Legendre C. Greenbaum L. Furman R. Cohen D. Bedrosian C. Loirat C. Progressing thrombotic microangiopathy in atypical haemolytic uraemic syndrome patients: Long term improvements in outcomes with eculizumab. <i>Haematologica</i> (2013) 98 SUPPL. 1 (91-92). Date of Publication: 1 Jun 2013
29	Legendre 2013b	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Legendre C. Cohen D. Delmas Y. Feldkamp T. Fouque D. Furman R. Gaber O. Greenbaum L. Goodship T. Haller H. Herthelius M. Hourmant M. Licht C. Moulin B. Sheerin N. Trivelli A. Bedrosian C.L. Loirat C. Efficacy of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with or without prior transplant. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2013) 28 SUPPL. 1 (i309). Date of Publication: May 2013
30	Legendre 2013c	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Legendre C. Babu S. Cohen D. Delmas Y. Furman R. Gaber O. Greenbaum L. Hourmant M. Jungraithmayr T. Lebranchu Y. Riedl M. Sheerin N. Bedrosian C.L. Loirat C. Efficacy of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with or without a history of dialysis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2013) 28 SUPPL. 1 (i309). Date of Publication: May 2013
31	Al-Akash 2012	C09-001r	przegląd systematyczny	Al-Akash S.I. Goodship T.H.J. Smith R.J.H. Legendre C.M. Licht C. Muus P. Bedrosian C.L. Fremeaux-Bacchi V. Loirat C. Eculizumab is an effective treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in patients with or without identified genetic complement mutations or complement factor H auto-antibodies. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
32	Licht 2012a	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C. Muus P. Legendre C.M. Douglas K.W. Hourmant M. Delmas Y. Herthelius M. Trivelli A. Goodship T.H.J. Bedrosian C.L. Loirat C. Eculizumab (ECU) safety and efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): 2-year results. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012
33	Greenbaum 2012	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Greenbaum L. Legendre C.M. Babu S. Furman R.R. Sheerin N. Cohen D. Eitner F. Delmas Y. Bedrosian C.L. Loirat C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 2-year data. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012
34	Licht 2011a	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C. Muus P. Legendre C. Douglas K.W. Hourmant M. Delmas Y. Herthelius M. Trivelli A. Goodship T.H.J. Bedrosian C.L. Loirat C. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): Extension study results <i>Blood</i> (2011) 118:21. Date of Publication: 18 Nov 2011
35	Greenbaum 2011a	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Greenbaum L. Babu S. Furman R.R. Sheerin N. Cohen D. Gaber O. Eitner F. Delmas Y. Loirat C. Bedrosian C.L. Legendre C. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI): Results of an extension study. <i>Blood</i> (2011) 118:21. Date of Publication: 18 Nov 2011
36	Muus 2011	C08-002A/B C08-003A/B	przegląd systematyczny	Muus P. Licht C. Goodship T.H.J. Greenbaum L. Bedrosian C.L. Loirat C. Legendre C. Eculizumab (ECU) significantly improves Health-Related Quality of Life (HRQoL) in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). <i>Blood</i> (2011) 118:21. Date of Publication: 18 Nov 2011
37	Licht 2011b	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Licht C. Muus P. Legendre C. Douglas K. Hourmant M. Delmas Y. Herthelius M. Trivelli A. Goodship T. Bedrosian C. Loirat C. A phase II study of eculizumab in adolescent/adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim efficacy and safety analysis. <i>Pediatric Nephrology</i> (2011) 26:9 (1660). Date of Publication: September 2011
38	Loirat 2011a	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Loirat C. Babu S. Furman R. Sheerin N. Cohen D. Gaber O. Eitner F. Delmas Y. Greenbaum L. Bedrosian C.L. Zimmerhackl L.B. Legendre C. Eculizumab in adolescents/adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion: A phase II efficacy and safety study. <i>Pediatric Nephrology</i> (2011) 26:9 (1660-1661). Date of Publication: September 2011
39	Goodship 2011	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Goodship T.H.J. Muus P. Legendre C. Douglas K. Hourmant M. Delmas Y. Herthelius M. Trivelli A. Loirat C. Bedrosian C. Licht C. Interim analysis of phase II efficacy and safety data for eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion. <i>Molecular Immunology</i> (2011) 48:14 (1712). Date of Publication: August 2011

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
40	Lieht 2011	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Lieht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, Loirat C. A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim analysis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2011) 9 SUPPL 2 (651). Date of Publication: July 2011
41	Bedrosian 2011	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Bedrosian C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum L, Zimmerhaeckl L, Legendre C. Eculizumab is effective in patients resistant to plasma exchange/infusion with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS). <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2011) 9 SUPPL 2 (651-652). Date of Publication: July 2011
42	Loirat 2011b	C08-002A/B	przegląd systematyczny	Loirat C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Greenbaum L, Bedrosian C, Zimmerhackl L, Legendre C. Eculizumab efficacy and safety in patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion. <i>Haematologica</i> (2011) 96 SUPPL 2 (408). Date of Publication: 1 Jun 2011
43	Loirat 2011c	C08-003A/B	przegląd systematyczny	Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, Licht C. A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim analysis. <i>Haematologica</i> (2011) 96 SUPPL 2 (408). Date of Publication: 1 Jun 2011
44	Legendre 2015	C10-004	referencja	Legendre C, Kincaid J, Bedrosian C, Loirat C. 1-Year Safety and Efficacy of Eculizumab in Adult aHUS Patients, With or Without a History of Renal Transplant [abstract]. <i>Am J Transplant</i> . 2015; 15 (suppl 3). http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/1-year-safety-and-efficacy-of-eculizumab-in-adult-ahus-patients-with-or-without-a-history-of-renal-transplant/ . Accessed April 10, 2015.
45	Legendre 2010	C08-002A/B	referencja	Legendre CM, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum LA, Zimmerhackl LB. Safety & efficacy of eculizumab in aHUS patients resistant to plasma therapy: interim analysis from a phase II trial [abstract SA-FC406]. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2010;21:93A.
46	Greenbaum 2011b	C08-002A/B	referencja	Greenbaum LA, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Bedrosian C, Legendre CM. Continued improvements in renal function with sustained eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI) [abstract TH-PO367]. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2011;22:197A.
47	Muus 2010	C08-003A/B	referencja	Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius BM, Trivelli A, Loirat C, Goodship TH, Licht C. Safety & Efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: interim analysis of a phase II trial [abstract F-PO1274]. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2010;21:402A.

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
48	Legendre 2011	C08-002A/B	referencja	Legendre C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum L, Bedrosian C, Zimmerhackl LB. Efficacy and safety of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion [abstract]. Clin Kidney J. 2011;4(suppl 2):19.
49	Legendre 2012	C08-002A/B	referencja	Legendre CM, Greenbaum LA, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian C, Loirat C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (pts) with progressing TMA: continued improvements at 2-year follow-up [abstract SA-OR101]. J Am Soc Nephrol. 2012;23(suppl):88A-89A.
50	Loirat 2011	C08-003A/B	referencja	Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, Licht C. Efficacy and safety of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: interim analysis of a phase II study [abstract]. Clin Kidney J. 2011;4(suppl 2):50.
51	Goodship 2012	C08-002A/B C08-003 A/B C09-001r	referencja	Goodship T, Smith RJ, Legendre CM, Licht C, Muus P, MacDonald Rodig N, Al-Akash SI, Bedrosian C, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Eculizumab (ECU) is effective in patients (pts) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) regardless of underlying genetic mutations or complement factor H (CFH) auto-antibodies [abstract TH-PO442]. J Am Soc Nephrol. 2012;23:199A.
52	Licht 2012b	C08-003A/B	referencja	Licht C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, Loirat C. Eculizumab (ECU) is effective in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with a long disease duration and CKD: 2-year data [abstract SA-OR103]. J Am Soc Nephrol. 2012;23(suppl):89A-90A.
53	Sheerin 2013	C08-002A/B	referencja	Sheerin N, Legendre C, Greenbaum L, Furman R, Cohen D, Gaber AO, Bedrosian C, Loirat C. Long-term improvements in outcomes with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome and progressing TMA [abstract MP036]. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(suppl 1):i310.
54	Bedrosian 2013	C08-002A/B	referencja	Bedrosian C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum L, Zimmerhackl L, Legendre C. Eculizumab is effective in patients resistant to plasma exchange/infusion with atypical hemolytic uremic syndrome [aHUS] [abstract P-WE-419]. J Thromb Haemost. 2011;9(suppl 2):651-652.
55	Gaber 2013	C08-002A/B	referencja	Gaber AO, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian CL, Legendre CM. Eculizumab (ECU) maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 3-year (Yr) update [abstract SA-PO852]. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A. Online access: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5311&terms=&type=abstract

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
56	Legendre 2013d	C08-002A/B (transplant subgroup)	referencja	Legendre C, Greenbaum L, Sheerin N, Cohen D, Gaber A, Eitner F, Delmas Y, Furman R, Feldkamp T, Fouque D, Bedrosian C, Loirat C. Eculizumab efficacy in aHUS pts with progressing TMA, with or without prior renal transplant [abstract A822]. <i>Am J Transplant.</i> 2013;13:278-279.
57	Haller 2013	C08-003A/B	referencja	Haller H, Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Remuzzi G, Bedrosian C, Loirat C. Long-term efficacy of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome with a long disease duration and chronic kidney disease [abstract MP037]. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2013;28(suppl 1):i310.
58	Licht 2013d	C08-003A/B	referencja	Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, Loirat C. A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: interim analysis [abstract P-WE-418]. <i>J Thromb Haemost.</i> 2011;9(suppl 2):651.
59	Delmas 2013	C08-003A/B	referencja	Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Herthelius BM, Trivelli A, Goodship T, Remuzzi G, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): sustained efficacy at 3 years [abstract SA-PO850]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2013;24:822A. Online access: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5506&terms=&type=abstract
60	Legendre 2013e	C08-003A/B (transplant group)	referencja	Legendre C, Licht C, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Haller H, Moulin B, Bedrosian C, Loirat C. Eculizumab in aHUS pts with long disease duration, with or without renal transplant [abstract A821]. <i>Am J Transplant.</i> 2013;13:278.
61	Greenbaum 2013	C10-003	referencja	Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning PH, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, Van de Kar N, Van de Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab (ECU) inhibits thrombotic microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) [abstract SA-PO849]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2013;24:821A-822A.
62	Fakhouri 2013b	C10-004	referencja	Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provot F, Rondeau E, Ruggenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Eculizumab (ECU) inhibits thrombotic microangiopathy (TMA) and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) [abstract FR-OR057]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2013;24:49A-50A.

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
63	Cofiell 2013	C10-004 (biomarkers)	referencja	Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas S. Biomarkers of complement and endothelial activation, inflammation, thrombosis and renal injury in patients (pts) with aHUS treated with eculizumab (ECU) [abstract 2184]. Blood. 2013;122:2184.
64	Sheerin 2014	C08-002A/B	referencja	Sheerin N, Loirat C, Greenbaum L, Furman R, Cohen D, Delmas Y, Bedrosian CL, Legendre C. Time to improvements in eculizumab treated patients with atypical haemolytic uremic syndrome and progressing thrombotic microangiopathy: 3-year update. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(suppl 3):iii165-iii166.
65	Khursigara 2014	C08-002A/B C08-003A/B (time to ESRD)	referencja	Khursigara G, Johnson SJ, Harvey E, Kincaid J, Bedrosian CL. Time to end-stage renal disease in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving supportive care and eculizumab [abstract SA-PO509]. J Am Soc Nephrol. 2014;25:752A.
66	Delmas 2014	C08-003A/B	referencja	Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian CL, Licht C. Time to improvements with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome of long duration and chronic kidney disease: 3-year update. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(suppl 3):iii135-iii136.
67	Greenbaum 2014	C10-003	referencja	Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans JH, Lieberman K, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NCAJ, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome: 1-year update [abstract 4987]. Blood. 2014;124:4986.
68	Van der Kar 2014	C10-003	referencja	Van de Kar N, Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, Ardissino G, Al-Akash SI, Henning P, Lieberman KV, Rees L, Evans J, Maringhini S, Van De Walle J, Bedrosian CL, Ogawa M, Pape L, Licht C. Evaluation of eculizumab treatment of paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: a prospective clinical trial [abstract 036]. Pediatr Nephrol. 2014;29:1670-1671.
69	Van de Walle 2014c	C10-003 (dialysis subgroup)	referencja	Van de Walle J, Bedrosian CL, Ogawa M, Kincaid JF, Greenbaum LA. Eculizumab in paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: safety and efficacy with or without baseline dialysis [abstract 024]. Pediatr Nephrol. 2014;29:1667.
70	Fakhouri 2014b	C10-004	referencja	Fakhouri F, Hourmant M, Campistol Plana JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provot F, Rondeau E, Ruggenti PL, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-year update [abstract SA-PO508]. J Am Soc Nephrol. 2014;25:751A.

Nr	Kod	ID badania	Źródło	Referencja
71	Cofiell 2014a	C10-004 (biomarkers)	referencja	Cofiell R, Kukreja A, Bedard KA, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas S. Eculizumab reduces terminal complement, complement alternative pathway activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis and renal injury markers in patients with atypical hemolytic uremic syndrome [abstract SA-PO506]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2014;25:750A-751A.
72	Faas 2014	C10-004 (biomarkers)	referencja	Faas SJ, Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M, Bedrosian CL. Reduction of biomarkers related to thrombotic microangiopathy in patients with aHUS treated with eculizumab [abstract P1232]. <i>Haematologica.</i> 2014;99(suppl 1):473-474.
73	Fakhouri 2014c	C10-004 (dialysis subgroup)	referencja	Fakhouri F, Bedrosian CL, Ogawa M, Kincaid J, Loirat C. Eculizumab safety and efficacy in adult patients with aHUS, with or without baseline dialysis [abstract SA-PO507]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2014;25:751A.
74	Loirat 2014a	C10-004 (transplant subgroup)	referencja	Loirat C, Legendre C, Ogawa M, Bedrosian C, Kincaid J, Fakhouri F. Safety and efficacy of eculizumab in adult aHUS patients, with or without renal transplant [abstract B940]. <i>Am J Transplant.</i> 2014;14(suppl 3):531.
75	Loirat 2014b	C10-004 (transplant subgroup)	referencja	Loirat C, Legendre CM, Ogawa M, Bedrosian CL, Kincaid J, Fakhouri F. Safety and efficacy of eculizumab in adult aHUS patients, with or without a history of renal transplant [abstract SA-PO511]. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2014;25:752A.
76	Loirat 2014c	C10-004 (transplant subgroup)	referencja	Loirat C, Legendre CM, Ogawa M, Bedrosian CL, Kincaid JF, Fakhouri F. The safety and efficacy of eculizumab in adult aHUS patients, with or without a history of renal transplant [abstract MO013]. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2014;29(suppl 3):iii27.

11.2 Prace wykluczone z opracowania

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
1	Ito 2015	Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. <i>Clinical and Experimental Nephrology</i> (2015). Date of Publication: 9 Jul 2015	Zbyt krótki czas leczenia ekulizumabem
2	Alexander 2011	Alexander W, Legendre C. Eculizumab (soliris) in atypical hemolytic uremic syndrome refractory to plasma therapy: Analysis from a phase 2 trial. <i>P and T</i> (2011) 36:1 (48-49). Date of Publication: January 2011	Brak pełnego tekstu publikacji
3	Keating 2014	Keating G.M. Eculizumab: A guide to its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> (2014) 30:5 (166-172). Date of Publication: May 2014	Przegląd niesystematyczny
4	Besbas 2014	Besbas N, Gulhan B, Duzova A, Bilginer Y, Topaloglu R, Ozen S, Korkmaz E, Ozaltin F. Effects of eculizumab on long-term clinical outcome of aHUS Patients. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1818). Date of Publication: September 2014	Serie przypadków
5	Naqvi 2014	Naqvi F, Matar D, Racusen L, Carter-Monroe N, Montgomery R, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) recurrence post kidney transplantation-a single center experience. <i>Transplantation</i> (2014) 98 SUPPL. 1 (530). Date of Publication: 15 Jul 2014	Serie przypadków
6	Amara 2014	Amara V, Khan M, Prosek J, Agarwal A, Parikh S.V. Kidney outcomes based on complement mutation status in aHUS treated with eculizumab. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:5 (A25). Date of Publication: May 2014	Serie przypadków
7	Fontbrune 2014	Sicre De Fontbrune F, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen Quoc S, Bay J.O, Neven B, Moussi-Frances J, Lioure B, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Veyradier A, Coppo P, Socie G, Peffault De Latour R. Efficacy of eculizumab in allogenic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: A retrospective study on behalf the societe francaise de greffe de moelle et de therapie cellulaire (SFGM-TC) Bone Marrow Transplantation (2014) 49 SUPPL. 1 (S31). Date of Publication: March 2014	Serie przypadków

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
8	Cataland 2013	Cataland S.R. Holers V.M. Yang S. Wu H.M. Alternative and terminal complement pathway biomarkers at presentation more precisely define the clinical diagnosis of aHUS. <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013	Serie przypadków
9	Phillips 2013	Phillips E.H. Connolly J. Westwood J.-P. McGuckin S. Gale D.P. Goodship T.H.J. Kavanagh D. Scully M.A. Identification of AHUS and complement mutations in patients presenting with acute thrombotic microangiopathy. <i>Blood</i> (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013	Serie przypadków
10	Hayes 2013	Hayes W. Tschumi S. Ling S. Licht C. Eculizumab hepatotoxicity: When to change therapy? <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1567). Date of Publication: August 2013	Serie przypadków
11	Jungrathmayr 2012	Jungrathmayr T. Al-Akash S. Davin J.-C. Gruppo R. Hernandez J. Langman C. Lapeyraque A.-L. Macher M.A. Rodig N. Sherwinter J. Simonetti G. Smith J. Thornburg C. Wuhl E. Vilalta R. Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pediatric patients: Efficacy and safety outcomes from a retrospective study. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:9 (1626-1627). Date of Publication: September 2012	Serie przypadków
12	Langman 2012	Langman C. Simonetti G. Baudouin V. Systemic multi-organ complications in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): Retrospective observations of a medical practice setting. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:9 (1777-1778). Date of Publication: September 2012	Serie przypadków
13	Simonetti 2011	Simonetti G.D. Gruppo R.A. Rodig N. Hernandez J. Lapeyraque A.L. Sherwinter J. Fremont O. Langman C.B. Baudouin V. Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pediatric patients: Efficacy and safety outcomes from a retrospective study. <i>Pediatric Nephrology</i> (2011) 26:9 (1663). Date of Publication: September 2011	Serie przypadków
14	Gruppo 2011	Gruppo R. Rodig N. Vilalta R. Hernandez J. Camacho Diaz J. Lapeyraque A.-L. Sherwinter J. Fremont O. Baudouin V. Simonetti G.D. Langman C. Eculizumab (ECU) therapy for atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) in pediatric patients: Efficacy and safety outcomes from a retrospective study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2011) 9 SUPPL. 2 (660). Date of Publication: July 2011	Serie przypadków

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
15	Simonetti 2011	Simonetti D. Gruppo R. Rodig N. Hernandez J. Sherwinter J. Fremont O. Langman C. Baudouin V. Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patients: Efficacy and safety outcomes from a retrospective study. <i>Haematologica</i> (2011) 96 SUPPL. 2 (165). Date of Publication: 1 Jun 2011	Serie przypadków
16	Baskin 2014	Baskin E. Gulleroglu K. Kantar A. Bayrakci U. Ozkaya O. Success of eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014). Date of Publication: 11 Nov 2014	Serie przypadków
17	Broome 2014	Broome C. Girlanda R. Matsumoto C. Fishbein T. Successful management of CNI-induced atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab after non-renal solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> (2014) 98 SUPPL. 1 (864). Date of Publication: 15 Jul 2014	Serie przypadków
18	Cataland 2014	Cataland S.R. Holers V.M. Geyer S. Yang S. Wu H.M. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. <i>Blood</i> (2014) 123:24 (3733-3738). Date of Publication: 12 Jun 2014	Serie przypadków
19	Matar 2014	Matar D. Naqvi F. Racusen L.C. Carter-Monroe N. Montgomery R.A. Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. <i>Transplantation</i> (2014) 98:11 (1205-1212). Date of Publication: 15 Dec 2014	Serie przypadków
20	Fakhouri 2014	Fakhouri F. Delmas Y. Provot F. Barbet C. Karras A. Makdassi R. Courivaud C. Rifard K. Servais A. Allard C. Besson V. Cousin M. Chatelet V. Goujon J.-M. Coindre J.-P. Laurent G. Loirat C. Fremeaux-Bacchi V. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: An analysis of 19 cases. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:1 (40-48). Date of Publication: January 2014	Serie przypadków
21	Cugno 2014	Cugno M. Gualtierotti R. Possenti I. Testa S. Tel F. Griffini S. Grovetti E. Tedeschi S. Salardi S. Cresseri D. Messa P. Ardissino G. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2014) 12:9 (1440-1448). Date of Publication: 2014	Serie przypadków
22	Tsai 2014	Tsai H.-M. Kuo E. Eculizumab therapy leads to rapid resolution of thrombocytopenia in atypical hemolytic	Serie przypadków

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
		uremic syndrome. <i>Advances in Hematology</i> (2014) 2014 Article Number: 295323. Date of Publication: 2014	
23	Ardissino 2014	Ardissino G. Testa S. Possenti I. Tel F. Paglialonga F. Salardi S. Tedeschi S. Belingeri M. Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: A report of 10 cases. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 64:4 (633-637). Date of Publication: 1 Oct 2014	Serie przypadków
24	Zuber 2012a	Zuber J. Le Quintrec M. Krid S. Bertoye C. Gueutin V. Lahoche A. Heyne N. Ardissino G. Chatelet V. Noel L.-H. Hourmant M. Niaudet P. Fremeaux-Bacchi V. Rondeau E. Legendre C. Loirat C. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. <i>American Journal of Transplantation</i> (2012) 12:12 (3337-3354). Date of Publication: December 2012	Serie przypadków
25	Marc 2012	Marc F. Laure A.A. Theresa K. Veronique B. Michel F. Remi S. Sophie T. Veronique F.B. Georges D. Chantal L. Efficacy and safety of eculizumab in 10 children with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:9 (1628-1629). Date of Publication: September 2012	Serie przypadków
26	Zuber 2012b	Zuber J. Le Quintrec M. Krid S. Gueuttin V. Lahoche A. Hourmant M. Fremeaux- Bacchi V. Niaudet P. Rondeau E. Legendre C. Loirat C. Eculizumab for preventing and curing post-transplant atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) recurrence. <i>American Journal of Transplantation</i> (2012) 12 SUPPL. 3 (154). Date of Publication: May 2012	Serie przypadków
27	Verhave 2013	Verhave JC, Westra D, van Hamersvelt HW, van Helden M, van de Kar NC, Wetzels JF. Living kidney transplantation in adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. <i>Neth J Med.</i> 2013 Sep;71(7):342-7.	Serie przypadków
28	Riedl 2013	Riedl M. Hofer J. Giner T. Haeffner K. Simonetti G. Walden U. Rosales A. Wuerzner R. Jungraithmayr T. Monitoring Eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) by measuring TCC capacity and C3a concentration. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1355-1356). Date of Publication: August 2013	Serie przypadków
29	Kantar 2013	Kantar A. Gulleroglu K. Bayrakci U. Ozkaya O. Ozcan E. Baskin E. Success of eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1572). Date of Publication: August 2013	Serie przypadków

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
30	Guthoff 2014	Guthoff M, Billing H, Schnaidt M, Nadalin S, Konigsrainer A, Amon O, Heyne N. Successful kidney transplantation in patients with aHUS under preemptive eculizumab therapy- a case series of five patients. <i>Transplant International</i> (2014) 27 SUPPL. 3 (26). Date of Publication: October 2014	Serie przypadków
31	Aksoy 2014	Aksoy G.K, Koyun M, Renda R, Gemici A, Akman S. Successful renal transplantation with eculizumab therapy in two patients with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1765-1766). Date of Publication: September 2014	Serie przypadków
32	Carter 2013	Carter S, Hewitt I, Kausman J. Three year disease remission with eculizumab treatment in atypical haemolyticuraemic syndrome: A report of two cases. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1570-1571). Date of Publication: August 2013	Serie przypadków
33	Besbas 2012	Besbas N, Gulhan B, Ozen S, Topaloglu R, Duzova A, Yildiz C, Ozaltin F. Atypical hus and eculizumab treatment: Experience of a tertiary center. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:9 (1630). Date of Publication: September 2012	Serie przypadków
34	Schalk 2014	Schalk G, Habbig S, Licht C, Hoppe B, Weber L.T. Plasmatherapy - Still first line treatment in atypical hemolytic uremic syndrome? Long-term follow-up of four patients. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1697). Date of Publication: September 2014	Serie przypadków
35	Ramos 2014	Ramos M, Gondra L, Vila A, Vila J, Camacho J.A. Three cases of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1796). Date of Publication: September 2014	Serie przypadków
36	Burbach 2014	Burbach M, Suberbielle C, Brocheriou I, Ridel C, Mesnard L, Dahan K, Rondeau E, Hertig A. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. <i>Transplantation</i> (2014). Date of Publication: 16 May 2014	Serie przypadków
37	Alasfar 2014	Alasfar S, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome post-kidney transplantation: two case reports and review of the literature. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2014 Dec 12;1:52.	Serie przypadków
38	Szarvas 2014	Szarvas N, Szilágyi A, Tasic V, Nushi-Stavileci V, Sofijanova A, Gucev Z, Szabó M, Szabó A, Szeifert L, Reusz G, Rusai K, Arbeiter K, Müller T, Prohászka Z. First-line therapy in	Serie przypadków

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
		atypical hemolytic uremic syndrome: consideration on infants with a poor prognosis. <i>Ital J Pediatr.</i> 2014 Dec 11;40(1):101. [Epub ahead of print]	
39	Hashmi 2014	Hashmi F. Reddy D.R. Guru P. Iyer V. Atypical hemolytic uremic syndrome presenting with diffuse alveolar hemorrhage. <i>Critical Care Medicine</i> (2014) 42:12 SUPPL. 1 (A1650). Date of Publication: December 2014	Studium przypadku
40	Schalk 2014	Schalk G. Ehren R. Vierzig A. Kirschfink M. Bergmann C. Hoppe B. Weber L.T. A complicated case of atypical hemolytic uremic syndrom with frequent relapses under eculizumab. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1818). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
41	Chiodini 2014	Chiodini B. Davin J.-C. Corazza F. Khaldi K. Dahan K. Ismaili K. Adams B. Eculizumab in anti-factor H antibodies-associated atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1784-1785). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
42	Bonany 2014	Bonany P. Perez-Perez J. Vallejo G. Atypical hemolytic uremic syndrome caused by double heterozygous mutation in MCP (CD46): Clinical, diagnosis and treatment. A case report. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1835). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
43	Garcia-Martinez 2014	Garcia-Martinez E. Anton-Gamero M. Azpilicuetaidarreta M. Yebenes-Cano S. Sanchez-Corral P. Lopez-Trascasa M. Acute discontinued eculizumab treatment in atypical hemolytic-uremic syndrome due to MCP mutation. Maybe a therapeutic option? <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1838). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
44	Tsygin 2014	Tsygin A. Dmitrienko S. Mazo A. Ananin P. Pushkov A. Leonova L. Povilaitite P. Savostyanov K. A case of atypical hemolytic uremic syndrome with homozygous CFH gene polymorphism previously linked to dense deposit disease. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:9 (1824). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
45	Ferraris 2014a	Ferraris V. Coccia P. Fortuny L. Scordo W. Burgos L. Ghezzi L. Blazquez J. Raddavero C. Velazquez J. Almeida J. Ferraris J. Partial resistance to eculizumab treatment post-transplant in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Transplantation</i> (2014) 98 SUPPL. 1 (683-684). Date of Publication: 15 Jul 2014	Studium przypadku
46	Ferraris 2014b	Ferraris V. Coccia P. Fortuny L. Scordo W. Burgos L. Ghezzi L. Blazquez J. Raddavero C. Velazquez J. Ferraris J. First	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
47	Garcia 2014	<p>living related renal transplant treated with eculizumab and plasma exchange in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Transplantation</i> (2014) 98 SUPPL. 1 (683). Date of Publication: 15 Jul 2014</p> <p>Garcia C. Rohde R. Bittencourt V. Garcia V. Eculizumab prior to third kidney transplantation for factor h mutation recurrent hemolytic uremic syndrome (HUS). <i>Transplantation</i> (2014) 98 SUPPL. 1 (236). Date of Publication: 15 Jul 2014</p>	Studium przypadku
48	Diamante Chiodini 2014	Diamante Chiodini B. Davin J.-C. Corazza F. Khaldi K. Dahan K. Ismaili K. Adams B. Eculizumab in anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatrics</i> (2014) 133:6 (e1764-e1768). Date of Publication: 1 Jun 2014	Studium przypadku
49	Belingeri 2014	Belingeri M. Possenti I. Tel F. Paglialonga F. Testa S. Salardi S. Ardissino G. Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment. <i>Pediatrics</i> (2014) 133:6 (e1769-e1771). Date of Publication: 1 Jun 2014	Studium przypadku
50	Christmann 2014	Christmann M. Hansen M. Bergmann C. Schwabe D. Brand J. Schneider W. Eculizumab as first-line therapy for atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatrics</i> (2014) 133:6 (e1759-e1763). Date of Publication: 1 Jun 2014	Studium przypadku
51	Mussoni 2014	Mussoni M.P. Veneziano F.A. Boetti L. Tassi C. Calisesi C. Nucci S. Rigotti A. Panzini I. Ardissino G. Innovative therapeutic approach: Sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. <i>Transfusion and Apheresis Science</i> (2014). Date of Publication: 6 May 2014	Studium przypadku
52	Pandey 2014	Pandey R. Garg A. Klein C. Miller B. Brennan D. Cytomegalovirus associated atypical hemolytic uremic syndrome in a renal transplant recipient: Utility of eculizumab. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:5 (A87). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
53	Moltenis 2014	Moltenis M. Hugot C. Yannaraki M. Valnet-Rabier M.B. Davani S. Cardiorespiratory arrest during eculizumab infusion: A case report. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> (2014) 28 SUPPL. 1 (111-112). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
54	Cruz 2014	Cruz A. Neff P. Ranch D. Kubaney H. Assanasen C. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of pediatric pre	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
		B ALL. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> (2014) 61 SUPPL. 1 (S17). Date of Publication: May 2014	
55	Yasuko 2014	Yasuko N. Yuka S. Yasuhiro S. Noritoshi K. Takayuki K. Takenori O. Tomoki K. Waichi S. Naotake T. Masashi M. Shoichi M. Yasuhiko I. Seiichi M. Successful treatment of TMA with eculizumab in plasma exchange refractory atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Nephrology</i> (2014) 19 SUPPL. 2 (77). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
56	Elefan 2014	Elefan D. Kershaw G. Atypical hemolytic-uremic syndrome in A 44 year old female with lupus nephritis. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:5 (A45). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
57	Gandhi 2014	Gandhi S. Brar N. Butcher D. Provenzano R. A challenging case of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) successfully treated with eculizumab. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:5 (A47). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
58	Mackaness 2014	Mackaness C. Fleszler F. Eculizumab in the successful treatment of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome - A case report. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:5 (A75). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
59	Bhutta 2014	Bhutta U. Haragsim L. Iqbal T. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) successfully treated with eculizumab; A case report. <i>Journal of Investigative Medicine</i> (2014) 62:4 (742). Date of Publication: April 2014	Studium przypadku
60	Ruiz 2014	Ruiz M.A. Intracranial hemorrhage in a patient receiving eculizumab for treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Journal of Investigative Medicine</i> (2014) 62:2 (464). Date of Publication: February 2014	Studium przypadku
61	Khawar 2014	Khawar M.U. Bhutta U. Haragsim L. Atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab. <i>Journal of Investigative Medicine</i> (2014) 62:2 (410). Date of Publication: February 2014	Studium przypadku
62	Canigral 2014	Canigral C. Moscardo F. Castro C. Pajares A. Lancharro A. Solves P. De La Rubia J. Carpio N. Sanz M.A. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Annals of Hematology</i> (2014) 93:8 (1421-1422). Date of Publication: August 2014	List redakcyjny

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
63	Chiodini 2013	Chiodini B.D. Davin J.-C. Corazza F. Khaldi K. Dahan K. Lolin K. Ismaili K. Adams B. Keiner angegeben. <i>Molecular Immunology</i> (2013) 56:3 (310). Date of Publication: 15 Dec 2013	Studium przypadku
64	Stahl 2013	Stahl D. Bittner E. Successful treatment of a critically ill patient with atypical HUS using eculizumab. <i>Critical Care Medicine</i> (2013) 41:12 SUPPL. 1 (A339). Date of Publication: December 2013	Studium przypadku
65	Cransac 2013	Cransac A. Duquesne J. Baylatry M.-T. Josselin L. Coppo P. Fernandez C. Joly A.-C. Eculizumab during pregnancy: A new option in preemptive treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome? <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> (2013) 35:5 SUPPL. 2 (989). Date of Publication: October 2013	Studium przypadku
66	Pierer 2013	Pierer M. Luttsch F. Baerwald C. Role of complement-inhibition in thrombotic microangiopathy (TMA) associated with systemic lupus erythematosus (SLE): A case report. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> (2013) 72:2 SUPPL. 1 (74). Date of Publication: September 2013	Studium przypadku
67	Thomas 2013	Thomas S. Srinivas V. Nigam S. Parnham A. Atypical hemolytic syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome. <i>Nephrology</i> (2013) 18 SUPPL. 1 (72). Date of Publication: September 2013	Studium przypadku
68	Vondrak 2013	Vondrak K. Burkert J. Dusek J. Seeman T. Simankova N. Spatenka J. Zieg J. Janda J. Atypical HUS: Successful eculizumab treatment of aHUS recurrence in a child after kidney transplantation. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1564-1565). Date of Publication: August 2013	Studium przypadku
69	Canpolat 2013	Canpolat N. Caliskan S. Yucel G. Tasdemir M. Turhan P. Sever L. A case of atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1565). Date of Publication: August 2013	Studium przypadku
70	Garcia 2013	Garcia C.D. Bittencourt V.B. Rohde R.W. Vilaclaro A.A. Garcia V.D. Prophylactic eculizumab prior to third kidney transplantation for Factor H mutation recurrent hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Transplantation</i> (2013) 17 SUPPL. 1 (89). Date of Publication: August 2013	Studium przypadku
71	Rudaitis 2013	Rudaitis S. Aleksyniene V. Hofer J. Malina M. Jungraitmayr T. Pudziene B. Severe plasmatherapy dependent atypical HUS of unknown etiology successfully	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
		responded to eculizumab. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1572). Date of Publication: August 2013	
72	Haddoum 2013	Haddoum F. Hedouas M. Khedri N. Fodil M. Arzour H. Chelghoum S. Fremeau-Bacchi V. Djenouhat K. Bitzan M. Rare homozygous membrane cofactor protein (MCP) deficiency associated with plasma exchange-resistant, severe (atypical) hemolytic uremic syndrome (aHUS): Rescue with a short course of anti-C5 antibody therapy. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1573). Date of Publication: August 2013	Studium przypadku
73	Zschiedrich 2013	Zschiedrich S. Prager E.P. Wolfgang Kuehn E. Successful treatment of the postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. <i>Annals of Internal Medicine</i> (2013) 159:1 (76). Date of Publication: 2 Jul 2013	Studium przypadku
74	Rawal 2013	Rawal S. Pavenski K. Perlin L. Rubin L. Trinkhaus M. Einbinder Y. Variations on a theme: Atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with adult-onset still's disease. <i>Journal of General Internal Medicine</i> (2013) 28 SUPPL. 1 (S416). Date of Publication: June 2013	Studium przypadku
75	Rodriguez 2013	Rodriguez C N.Y. Blasco M. Arcal C. Quintana L.F. De Cordoba S.R. Campistol J.M. Post-partum hemolytic uremic syndrome successfully treated with ANTI-c5. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2013) 28 SUPPL. 1 (i311). Date of Publication: May 2013	Studium przypadku
76	Kourouklaris 2013	Kourouklaris A. Ioannou K. Athanasiou I. Demetriou K. Panagidou A. Zavros M. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome in a young adult treated with eculizumab. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2013) 28 SUPPL. 1 (i310-i311). Date of Publication: May 2013	Studium przypadku
77	Dhawan 2013	Dhawan V. Ariyamuthu V. Malhotra K. Bichu P. Renal recovery in a child with d+hus. is eculizumab A typical drug? <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2013) 61:4 (A37). Date of Publication: April 2013	Studium przypadku
78	Thajudeen 2013	Thajudeen B. Kamel M. Bracamonte E. Sussman A. A case of atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with Eculizumab. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2013) 61:4 (A94). Date of Publication: April 2013	Studium przypadku
79	Sawada 2012	Sawada Y. Ishida H. Hirai T. Nozaki T. Fan X. Miyata T. Yoshida Y. Fujimura Y. Tanabe K. Comprehensive approach to genetic analysis and therapy in patient with recurrence atypical hemolytic uremic syndrome.	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
80	Vilalta 2012	Transplantation (2012) 94 SUPPL. 10S (866). Date of Publication: 27 Sep 2012 Vilalta R. Lara E. Madrid A. Chocron S. Munoz M. Nieto J. Eculizumab and successful living-donor liver transplantation in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Pediatric Nephrology (2012) 27:9 (1677-1678). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
81	Yildirim 2012	Yildirim Z.Y. Yilmaz A. Emre S. Bilge I. Aksu B.Y. Sirin A. Hemolytic uremic syndrome due to complement factor H antibody succesfully treated with eculizumab (case report). Pediatric Nephrology (2012) 27:9 (1771). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
82	Licht 2012	Licht C. Harvey E. Ogawa M. Benefits of chronic eculizumab treatment in a female patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving long-term dialysis. Pediatric Nephrology (2012) 27:9 (1805). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
83	Coppo 2012	Coppo R. Bresin E. Amore A. Bonaudo R. Sabadini E. Camilla R. Gallo R. Peruzzi L. Ruggenti P. Remuzzi G. Pre-emptive eculizumab treatment to prevent atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after cadaveric kidney transplantation. Pediatric Nephrology (2012) 27:9 (1655). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
84	Ekinci 2012	Ekinci Z. Aytac M.B. Hancer V.S. Kucnullukkaya R.D. Eculizumab therapy for aHUS associated with heterozygous factor I mutation. Pediatric Nephrology (2012) 27:9 (1680). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
85	Boyapati 2012	Boyapati S. Vejella R. Van P. Buffington M. Soliris-is this a new sunrise for patients with atypical hemolytic uremic syndrome? American Journal of Kidney Diseases (2012) 59:4 (A24). Date of Publication: April 2012	Studium przypadku
86	Gruppo 2011	Gruppo R.A. Dixon B.P. Long-term outcome in a pediatric patient with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) with Sustained Eculizumab (ECU) treatment. Blood (2011) 118:21. Date of Publication: 18 Nov 2011	Studium przypadku
87	Heyne 2011	Heyne N. Weitz M. Guthoff M. Alscher M.D. Haring H.-U. Konigsrainer A. Nadalin S. Terminal complement blockade by eculizumab effectively reverses recurrent atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. Transplant International (2011) 24 SUPPL. 3 (35). Date of Publication: October 2011	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
88	Gras 2011	Gras K. Koch M. Nashan B. Helmchen U. Stahl R.A.K. Thaiss F. Eculizumab improves atypical HUS in a patient after kidney transplantation. <i>Transplant International</i> (2011) 24 SUPPL. 3 (37-38). Date of Publication: October 2011	Studium przypadku
89	Malina 2011	Malina M. Gulati A. Majid M.A. Bagga A. Schaefer F. Peripheral gangrenes in children with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2011) 26:9 (1678). Date of Publication: September 2011	Studium przypadku
90	Somers 2011	Somers M.J.G. Rodig N.M. Successful treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome with eculizumab after pediatric kidney transplantation. <i>Pediatric Transplantation</i> (2011) 15 SUPPL. 1 (82). Date of Publication: August 2011	Studium przypadku
91	Davin 2011	Davin J.-C. Groothoff J.W. Bemelman F.J. Bouts A.H. Maintenance of renal function under eculizumab despite discontinuation of plasma exchange after a third transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. <i>Pediatric Transplantation</i> (2011) 15 SUPPL. 1 (52). Date of Publication: August 2011	Studium przypadku
92	Legault 2011	Legault D.J. Boelkins M.R. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA postrenal transplantation with the terminal complement inhibitor Eculizumab. <i>Haemophilia</i> (2011) 17:3 (561). Date of Publication: May 2011	Studium przypadku
93	Riedl 2010	Riedl M. Hofer J. Rosales A. Giner T. Jungraithmayr T.C. Mark W. Wuerzner R. Kliche K.O. Zimmerhackl L.B. Successful renal transplantation in a child with factor H associated atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) with prophylactic eculizumab treatment. <i>Pediatric Nephrology</i> (2010) 25:9 (1896). Date of Publication: September 2010	Studium przypadku
94	Davin 2010	Davin J.-C. Gracchi V. Bouts A.H. Groothoff J.W. Successful use of eculizumab after kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) associated with a cfh mutation. <i>Pediatric Nephrology</i> (2010) 25:9 (1888). Date of Publication: September 2010	Studium przypadku
95	Kopfstein 2010	Kopfstein L. Friess D. Kremer Hovinga J.A. Solenthaler M. Gugger M. Demarmels Biasiutti F. Lammler B. Atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab - A case report. <i>Hamostaseologie</i> (2010) 30:1 (A75). Date of Publication: 2010	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
96	Legault 2009	Legault D.J. Boelkins M.R. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor eculizumab. <i>Blood</i> (2009) 114:22. Date of Publication: 20 Nov 2009	Studium przypadku
97	Chatelet 2009	Chatelet V. Fremeaux-Bacchi V. Lobbedez T. Ficheux M. De Ligny B.H. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. <i>American Journal of Transplantation</i> (2009) 9:11 (2644-2645). Date of Publication: November 2009	Studium przypadku
98	Jungrathmayr 2009	Jungrathmayr T.C. Hofer J. Mark W. Wurznner R. Schafer F. Kliche K.O. Zimmerhackl L.B. Successful renal transplantation in a 10 year old boy with factor h associated atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) with plasmapheresis and eculizumab. <i>Pediatric Transplantation</i> (2009) 13 SUPPL. 1 (109). Date of Publication: April 2009	Studium przypadku
99	Salameh 2014	Salameh H. Abu Omar M. Alhariri A. Kisra S. Qasem A. Abdulhak A.B. Adult Post-lKidney Transplant Familial Atypical hemolytic uremic syndrome Successfully Treated With Eculizumab: A Case Report and Literature Review. <i>American Journal of Therapeutics</i> (2014). Date of Publication: 5 Dec 2014	Studium przypadku
100	Ohta 2014	Ohta T. Urayama K. Tada Y. Furue T. Imai S. Matsubara K. Ono H. Sakano T. Jinno K. Yoshida Y. Miyata T. Fujimura Y. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) . Date of Publication: 16 Oct 2014	Studium przypadku
101	Kourouklaris 2014	Kourouklaris A. Ioannou K. Athanasiou I. Panagidou A. Demetriou K. Zavros M. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: A case report. <i>Journal of Medical Case Reports</i> (2014) 8:1 Article Number: 307. Date of Publication: 14 Sep 2014	Studium przypadku
102	Coppo 2014	Coppo R. Peruzzi L. Amore A. Martino S. Vergano L. Lastauka I. Schieppati A. Noris M. Tovo P.A. Remuzzi G. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014). Date of Publication: 31 Aug 2014	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
103	Michaux 2014	Michaux K. Bacchetta J. Javouhey E. Cochat P. Fremaux-Bacchi V. Sellier-Leclerc A.-L. Eculizumab in neonatal hemolytic uremic syndrome with homozygous factor H deficiency. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014). Date of Publication: 23 Aug 2014	Studium przypadku
104	Udagawa 2014	Udagawa T. Motoyoshi Y. Matsumura Y. Takei A. Aiji S. Ito E. Chiga M. Nagasawa M. Morio T. Mizutani S. Effect of eculizumab and recombinant human soluble thrombomodulin combination therapy in a 7-year-old girl with atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-factor H autoantibodies. <i>CEN Case Reports</i> (2014) 3:1 (110-117). Date of Publication: May 2014	Studium przypadku
105	Roman-Ortiz 2014	Roman-Ortiz E. Mendizabal Oteiza S. Pinto S. Lopez-Trascasa M. Sanchez-Corral P. Rodriguez De Cordoba S. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:1 (149-153). Date of Publication: January 2014	Studium przypadku
106	Ranch 2014	Ranch D. Crowther B. Arar M. Assanasen C. Prophylactic eculizumab for kidney transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome due to complement factor H mutation. <i>Pediatric Transplantation</i> (2014) 18:6 (E185-E189). Date of Publication: September 2014	Studium przypadku
107	Azukaitis 2014	Azukaitis K. Loirat C. Malina M. Adomaitiene I. Jankauskiene A. Macrovascular involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:7 (1273-1277). Date of Publication: July 2014	Studium przypadku
108	Povey 2014	Povey H. Vundru R. Junglee N. Jibani M. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. <i>Clinical Nephrology</i> (2014) 82:5 (326-331). Date of Publication: 2014	Studium przypadku
109	Nagata 2014	Nagata A. Ohara A. Wakasugi D. Natori C. Ito S. Taguchi K. Fukami K. Okuda S. A case of atypical hemolytic uremic syndrome successfully weaned from plasma exchange by treatment with eculizumab. <i>Japanese Journal of Nephrology</i> (2014) 56:5 (606-611). Date of Publication: 2014	Studium przypadku
110	Green 2014	Green H. Harari E. Davidovits M. Blickstein D. Grossman A. Gafter U. Gafter-Gvili A. Atypical HUS due to factor H antibodies in an adult patient successfully treated with	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
		eculizumab. <i>Renal Failure</i> (2014) 36:7 (1119-1121). Date of Publication: August 2014	
111	Sawai 2014	Sawai T. Okuda Y. Sakai T. Eculizumab treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Japanese Journal of Nephrology</i> (2014) 56:7 (1090-1096). Date of Publication: 2014	Studium przypadku
112	Hu 2014	Hu H. Nagra A. Haq M.R. Gilbert R.D. Eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome with severe cardiac and neurological involvement. <i>Pediatric Nephrology</i> (2014) 29:6 (1103-1106). Date of Publication: June 2014	Studium przypadku
113	Cornec-Le Gall 2014	Cornec-Le Gall E. Delmas Y. De Parscau L. Doucet L. Ogier H. Benoist J.-F. Fremeaux-Bacchi V. Le Meur Y. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2014) 63:1 (119-123). Date of Publication: January 2014	Studium przypadku
114	Pu 2014	Pu J.J. Sido A. Successful discontinuation of eculizumab therapy in a patient with aHUS. <i>Annals of Hematology</i> (2014) 93:8 (1423-1425). Date of Publication: August 2014	Studium przypadku
115	Sinibaldi 2013	Sinibaldi S. Guzzo I. Piras R. Bresin E. Emma F. Dello Strologo L. Post-transplant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation. <i>Pediatric Transplantation</i> (2013) 17:8 (E177-E181). Date of Publication: December 2013	Studium przypadku
116	Reuter 2013	Reuter S. Heitplatz B. Pavenstadt H. Suwelack B. Successful long-term treatment of tma with eculizumab in a transplanted patient with atypical hemolytic uremic syndrome due to mcp mutation. <i>Transplantation</i> (2013) 96:10 (e74-e76). Date of Publication: 2013	Studium przypadku
117	Bekassy 2013	Bekassy Z.D. Kristoffersson A.-C. Cronqvist M. Roumenina L.T. Rybkine T. Vergoz L. Hue C. Fremeaux-Bacchi V. Karpman D. Eculizumab in an anephric patient with atypical haemolytic uraemic syndrome and advanced vascular lesions. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2013) 28:11 (2899-2907). Date of Publication: November 2013	Studium przypadku
118	Ardissino 2013	Ardissino G. Ossola M.W. Baffero G.M. Rigotti A. Cugno M. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
119	Podracka 2013	<p>pregnancy. <i>Obstetrics and Gynecology</i> (2013) 122:2 PART2 (487-489). Date of Publication: August 2013</p> <p>Podracka L. Kolvek G. Riedl M. Zimmerhackl L.B. Successful treatment with eculizumab in plasma exchange-dependent child with homozygous CFHR1 deletion and CFH antibodies. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1564). Date of Publication: August 2013</p>	Studium przypadku
120	Gilbert 2013	<p>Gilbert R.D. Fowler D.J. Angus E. Hardy S.A. Stanley L. Goodship T.H. Eculizumab therapy for atypical haemolytic uraemic syndrome due to a gain-of-function mutation of complement factor B. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:8 (1315-1318). Date of Publication: August 2013</p>	Studium przypadku
121	Carr 2013	<p>Carr R. Cataland S.R. Relapse of aHUS after discontinuation of therapy with eculizumab in a patient with aHUS and factor H mutation. <i>Annals of Hematology</i> (2013) 92:6 (845-846). Date of Publication: June 2013</p>	Studium przypadku
122	Heinen 2013	<p>Heinen S. Pluthero F.G. van Eimeren V.F. Quaggin S.E. Licht C. Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Molecular Immunology</i> (2013) 54:1 (84-88). Date of Publication: May 2013</p>	Studium przypadku
123	Delmas 2013	<p>Delmas Y. Bordes C. Loirat C. Fremeaux-Bacchi V. Combe C. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: Terminal complement activity assessment in clinical practice. <i>Clinical Kidney Journal</i> (2013) 6:2 (243-244). Date of Publication: April 2013</p>	Studium przypadku
124	Malina 2013	<p>Malina M. Gulati A. Bagga A. Majid M.A. Simkova E. Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatrics</i> (2013) 131:1 (e331-e335). Date of Publication: January 2013</p>	Studium przypadku
125	Besbas 2013	<p>Besbas N. Gulhan B. Karpman D. Topaloglu R. Duzova A. Korkmaz E. Ozaltin F. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. <i>Pediatric Nephrology</i> (2013) 28:1 (155-158). Date of Publication: January 2013</p>	Studium przypadku
126	Vilalta 2012	<p>Vilalta R. Lara E. Madrid A. Chocron S. Munoz M. Casquero A. Nieto J. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:12 (2323-2326). Date of Publication: December 2012</p>	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
127	Asif 2012	Asif A. Haqqie S.S. Ghate K. Mathew R.O. Vachharajani T. Nayer A. Continued eculizumab therapy for persistent atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Open Urology and Nephrology Journal</i> (2012) 6:1 (46-48). Date of Publication: 2012	Studium przypadku
128	Cayci 2012	Cayci F.S. Cakar N. Hancer V.S. Uncu N. Acar B. Gur G. Eculizumab therapy in a child with hemolytic uremic syndrome and CFI mutation. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:12 (2327-2331). Date of Publication: December 2012	Studium przypadku
129	Xie 2012	Xie L. Nester C.M. Reed A.I. Zhang Y. Smith R.J. Thomas C.P. Tailored eculizumab therapy in the management of complement factor H-mediated atypical hemolytic uremic syndrome in an adult kidney transplant recipient: A case report. <i>Transplantation Proceedings</i> (2012) 44:10 (3037-3040). Date of Publication: December 2012	Studium przypadku
130	Chao 2012	Chao J.-H. Riley B.C. Redman R. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012	Studium przypadku
131	Hepgur 2012	Hepgur M.F. Chaudhary P. Sarkissian S. Smith R.J.H. Liebman H. Weitz I.C. A novel hybrid cfh/cfhr1-3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012	Studium przypadku
132	Giordano 2012	Giordano M. Castellano G. Messina G. Divella C. Bellantuono R. Puteo F. Colella V. Depalo T. Gesualdo L. Preservation of renal function in atypical hemolytic uremic syndrome by eculizumab: A case report. <i>Pediatrics</i> (2012) 130:5 (e1385-e1388). Date of Publication: November 2012	Studium przypadku
133	Zlamy 2012	Zlamy M. Hofer J. Elias J. Vogel U. Frosch M. Jungraithmayr T. Zimmerhackl L.B. Prelog M. Immunogenicity of meningococcus C vaccination in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) on eculizumab therapy. <i>Pediatric Transplantation</i> (2012) 16:6 (E246-E250). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku
134	Noone 2012	Noone D. Al-Matrafi J. Tinckam K. Zipfel P.F. Herzenberg A.M. Thorner P.S. Pluthero F.G. Kahr W.H.A. Filler G. Hebert D. Harvey E. Licht C. Antibody mediated rejection associated with complement factor H-related protein 3/1 deficiency successfully treated with Eculizumab. <i>American Journal of Transplantation</i> (2012) 12:9 (2546-2553). Date of Publication: September 2012	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
135	Alachkar 2012	Alachkar N. Bagnasco S.M. Montgomery R.A. Eculizumab for the treatment of two recurrences of atypical hemolytic uremic syndrome in a kidney allograft. <i>Transplant International</i> (2012) 25:8 (e93-e95). Date of Publication: August 2012	Studium przypadku
136	Dorresteijn 2012	Dorresteijn E.M. Van De Kar N.C.A.J. Cransberg K. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. <i>Pediatric Nephrology</i> (2012) 27:7 (1193-1195). Date of Publication: July 2012	Studium przypadku
137	Krid 2012	Krid S. Roumenina L.T. Beury D. Charbit M. Boyer O. Fremeaux-Bacchi V. Niaudet P. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. <i>American Journal of Transplantation</i> (2012) 12:7 (1938-1944). Date of Publication: July 2012	Studium przypadku
138	Hodgkins 2012	Hodgkins K.S. Bobrowski A.E. Lane J.C. Langman C.B. Clinical grand rounds: Atypical hemolytic uremic syndrome. <i>American Journal of Nephrology</i> (2012) 35:5 (394-400). Date of Publication: May 2012	Studium przypadku
139	Ariceta 2012	Ariceta G. Arrizabalaga B. Aguirre M. Morteruel E. Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2012) 59:5 (707-710). Date of Publication: May 2012	Studium przypadku
140	Garjau 2012	Garjau M. Azancot M. Ramos R. Sanchez-Corral P. Montero M.A. Seron D. Early treatment with eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. <i>Clinical Kidney Journal</i> (2012) 5:1 (31-33). Date of Publication: 2012	Studium przypadku
141	Kim 2012	Kim J.J. Waller S.C. Reid C.J. Eculizumab in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. <i>Clinical Kidney Journal</i> (2012) 5:1 (34-36). Date of Publication: 2012	Studium przypadku
142	Duran 2012	Duran C.E. Blasco M. Maduell F. Campistol J.M. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic-uraemic syndrome. <i>Clinical Kidney Journal</i> (2012) 5:1 (28-30). Date of Publication: 2012	Studium przypadku
143	Ohanian 2011a	Ohanian M. Cable C. Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Clinical</i>	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
144	Ohanian 2011b	Pharmacology: Advances and Applications (2011) 3:1 (5-12). Date of Publication: 2011 Ohanian M. Cable C. Halka K. Reduced dose maintenance eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): An update on a previous case report. Clinical Pharmacology: Advances and Applications (2011) 3:1 (45-50). Date of Publication: 1 Nov 2011	Studium przypadku
145	Tschumi 2011	Tschumi S. Gugger M. Bucher B.S. Riedl M. Simonetti G.D. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: Long-term clinical course and histological findings. Pediatric Nephrology (2011) 26:11 (2085-2088). Date of Publication: November 2011	Studium przypadku
146	Nester 2011	Nester C. Stewart Z. Myers D. Jetton J. Nair R. Reed A. Thomas C. Smith R. Brophy P. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology (2011) 6:6 (1488-1494). Date of Publication: June 1, 2011	Studium przypadku
147	Lapeyraque 2011	Lapeyraque A.-L. Fremeaux-Bacchi V. Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatric Nephrology (2011) 26:4 (621-624). Date of Publication: April 2011	Studium przypadku
148	Al-Akash 2011	Al-Akash S.I. Almond P.S. Savell Jr. V.H. Gharaybeh S.I. Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. Pediatric Nephrology (2011) 26:4 (613-619). Date of Publication: April 2011	Studium przypadku
149	Chatelet 2010	Chatelet V. Lobbedez T. Fremeaux-Bacchi V. Ficheux M. Ryckelynck J.P. Hurault De Ligny B. Eculizumab: Safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: Case report. Transplantation Proceedings (2010) 42:10 (4353-4355). Date of Publication: December 2010	Studium przypadku
150	Davin 2010	Davin J.-C. Gracchi V. Bouts A. Groothoff J. Strain L. Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical hemolytic uremic syndrome Associated With a CFH Mutation. American Journal of Kidney Diseases (2010) 55:4 (708-711). Date of Publication: April 2010	Studium przypadku

Nr	Kod	Referencja	Przyczyna odrzucenia
151	Larrea 2010	Larrea C.F.-D. Cofan F. Oppenheimer F. Campistol J.M. Escolar G. Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. <i>Transplantation</i> (2010) 89:7 (903-904). Date of Publication: April 2010	Studium przypadku
152	Mache 2009	Mache C.J. Acham-Roschitz B. Fremeaux-Bacchi V. Kirschfink M. Zipfel P.F. Roedl S. Vester U. Ring E. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> (2009) 4:8 (1312-1316). Date of Publication: 2009	Studium przypadku
153	Gruppo 2009	Gruppo R.A. Fremeaux-Bacchi V. Rother R.P. Eculizumab in congenital relapsing aHUS/TTP <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2009) 7:S2 (204-205). Date of Publication: July 2009	Studium przypadku
154	Cheungpasitporn 2014	Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, Gertz MA, Fervenza FC. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. <i>Clin Nephrol.</i> 2014 Oct 27. [Epub ahead of print]	Studium przypadku
155	Nguyen 2014	Nguyen MH, Mathew JJ, Denunzio TM, Carmichael MG. Diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and response to eculizumab therapy. <i>Hawaii J Med Public Health.</i> 2014 Sep;73(9 Suppl 1):22-4.	Studium przypadku
156	Thajudeen 2013	Thajudeen B, Sussman A, Bracamonte E. A case of atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab <i>Case Rep Nephrol Urol.</i> 2013 Dec 14;3(2):139-46.	Studium przypadku
157	Tran 2014	Tran H, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2014 Mar;29(3):477-80.	Studium przypadku

11.3 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tabela 36. Krytyczna ocena badania C08-002 A/B.

Badanie C08-002 A/B					
Metodyka badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Otwarte, nierandomizowane wieloośrodkowe badanie jednoramienne składające się z następujących etapów: badanie przesiewowe (max 3 dni), leczenie (26 tygodni) obserwacja, jeżeli zostało przerwane leczenie ekulizumabem (8 tygodni).	27 ośrodków w Ameryce Północnej i Europie, Alexion Pharmaceuticals	populacja dorosłych i nastoletnich (od 12 do 18 roku życia) pacjentów z aHUS z postępującą mikroangiopatią zakrzepową, którzy są po co najmniej 4 leczniczych wymianach osocza, które odbyły się w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania, n=17, <u>horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	Ekulizumab w dawce 600 mg, 900 mg lub 1200 mg podawany w infuzji dożylniej zgodnie z następującym schematem: <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja: 900 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz w tygodniu (tydzień 1-4); • Leczenie podtrzymujące: 1200 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne). 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza na co wskazuje trombocytopenia, mierzone jako zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku osiągnięcia powyższego pierwszorzędowego punktu końcowego dochodzi jeszcze dodatkowy punkt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normalizacja parametrów hematologicznych do 26. tygodnia, zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ($150 \times 10^9/l$) i aktywności LDH \leq ULN, utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi > 25%, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni); • Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); • Poprawa jakości życia; • Poprawa lub zachowanie czynności nerek; • Poprawa wartości hemoglobiny (≥ 20 g/L względem wartości początkowej); 	Ze względu na rodzaj badania (niekontrolowane) nie oceniano jakości badania

				<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (wymagana przez organy regulacyjne); • Normalizacja parametrów hematologicznych; • Remisja TMA; • Profil bezpieczeństwa; • Ocena farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) • Dostępne dane pacjenta z okresu przed wdrożeniem leczenia ekulizumabem w celu określenia osiągniętych predefiniowanych poziomów poprawy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Częstość PE/PI ○ Zmiana liczby płytek krwi, LDH, eGFR, stężenie hemoglobiny, kreatyniny.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni/kobiety; wiek \geq 12 roku życia; • Masa ciała \geq 40kg; • Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); • LDH powyżej górnej granicy normy (GGN); • PE/PI: co najmniej 4 sesje w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania przesiewowego; • Liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/L$ oraz co najmniej 25% niższa niż średnia z 3 pomiarów liczby płytek krwi przeprowadzonych co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania przesiewowego (screening); • Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN) (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek; niewłączani pacjenci z PChN (przewlekła choroba nerek) wymagający stałego dializowania) • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji 		<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); • Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przebiegu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); • Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); • Zakażenie wirusem HIV; • HUS polekowy; • HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; • Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); • Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS ; • Ciąża lub laktacja; • Zakażenie meningokami; • Rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego (SLE); • Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; • Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; • Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; 		

dopełniacza, jak i bez niej.	<ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.
komentarze: brak	

Tabela 37. Krytyczna ocena badania C08-003 A/B.

Badanie C08-003 A/B					
Metodyka badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Otwarte, nierandomizowane wieloośrodkowe badanie jednoramienne składające się z następujących etapów: badanie przesiewowe (max 3 dni), leczenie (26 tygodni) obserwacja, jeżeli zostało przerwane leczenie ekulizumabem (8 tygodni).	27 ośrodków w Ameryce Północnej i Europie, Alexion Pharmaceuticals	populacja dorosłych i nastoletnich (od 12 do 18 roku życia) pacjentów z aHUS reagującym na wymiany/wlewy osocza, n=20, <u>horyzont czasowy</u> : 26 tygodni	Ekulizumab w dawce 600 mg, 900 mg lub 1200 mg podawany w infuzji dożylniej zgodnie z następującym schematem: <ul style="list-style-type: none"> Indukcja: 900 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz w tygodniu (tydzień 1-4); Leczenie podtrzymujące: 1200 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne). 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi > 25%, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni). <ul style="list-style-type: none"> W przypadku osiągnięcia powyższego pierwszorzędowego punktu końcowego dochodzi jeszcze dodatkowy punkt: <ul style="list-style-type: none"> Normalizacja parametrów hematologicznych do 26. tygodnia, zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ($150 \times 10^9/l$) i aktywności LDH \leq ULN, utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu. <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oceniane na podstawie zmiany liczby płytek krwi względem wartości początkowej; Jakość życia; Czynność nerek; 	Ze względu na rodzaj badania (niekontrolowane) nie oceniano jakości badania

				<ul style="list-style-type: none"> • Poziom hemoglobiny; • Odpowiedź LDH • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (wymagana przez organy regulacyjne); • Profil bezpieczeństwa; • Ocena farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni/kobiety; wiek \geq 12 roku życia; • Masa ciała \geq 40kg; • Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); • LDH powyżej górnej granicy normy (GGN); • Co najmniej 1 sesja PE/PI na 2 tygodnie, ale równocześnie nie więcej niż 3 sesje PE/PI na tydzień w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; • Brak spadku płytek krwi o więcej niż 25% w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; • Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN) (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek); • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. 		<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); • Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przebiegu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); • Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); • Zakażenie wirusem HIV; • HUS polekowy; • HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; • Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); • Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS; • Ciąża lub laktacja; • Zakażenie meningokami; • Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (SLE); • Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; • Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; • Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; • Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe. 			
komentarze: brak					

Tabela 38. Krytyczna ocena badania C10-003 A/B.

Badanie C10-003					
Metodyka badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Ocena jakości badania

<p>Otwarte, nierandomizowane wielośrodkowe badanie jednoramienne składające się z następujących etapów: badanie przesiewowe (max 7 dni), leczenie (26 tygodni) obserwacja, jeżeli zostało przerwane leczenie ekulizumabem (1 rok)</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (USA, Kanada, Australia, Europa), Alexion Pharmaceuticals</p>	<p>Populacja pediatryczna z objawami mikroangiopatii zakrzepowej, n=22 <u>horyzont czasowy:</u> 26 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indukcja: dawka leku podawana w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 1-4 godziny w zależności od masy ciała pacjenta oraz od decyzji głównego badacza (zgodnie z tabelą dawkowania przedstawioną w protokole badania C10-003); • Leczenie podtrzymujące: dawka leku podawana w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 1-4 godziny w zależności od masy ciała pacjenta oraz od decyzji głównego badacza (zgodnie z tabelą dawkowania przedstawioną w protokole badania C10-003). 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Normalizacja hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH); ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego. <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; • Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA); • Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi TMA; • Odsetek chorych z poprawą czynności nerek (o co najmniej 1 stadium); • Odsetek chorych, czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi dla każdego z hematologicznych parametrów (LDH, liczba płytek krwi) jak również parametrów dotyczących czynności nerek (stężenie kreatyniny); • Odsetek chorych z poprawą stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej, czas do uzyskania poprawy oraz czas jej utrzymywania; • Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI); • Brak nowych przypadków dializ • Zmiana jakości życia (Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT- F)); • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia; • [redacted] 	<p>Ze względu na rodzaj badania (niekontrolowane) nie oceniano jakości badania</p>
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>			

<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pediatryczna z aHUS; • Wiek od 1 miesiąca do 18 roku życia; masa ciała \geq 5 kg; • Liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); • Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH \geq 1.5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) i hemoglobina poniżej dolnej granicy normy (DGN)) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; • Stężenie kreatyniny w osoczu \geq 97 percentyla dla wieku; • Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie zapobiegawczo antybiotyków; • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; • Obecność toksyny shiga (STEC); • Sesje PE/PI prowadzone dłużej niż 5 tygodni przed włączeniem do badania;
<p>komentarze: brak</p>	

Tabela 39. Krytyczna ocena badania C10-004.

Badanie C10-004					
Metodyka badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Otwarte, nierandomizowane wieloośrodkowe badanie jednoramienne składające się z następujących etapów: badanie przesiewowe (max 7 dni), leczenie (26 tygodni) obserwacja, jeżeli	Badanie wieloośrodkowe (USA, Kanada, Australia, Europa), Alexion Pharmaceuticals	Populacja dorosłych z objawami mikroangiopatii zakrzepowej, n=41 <u>horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	Ekulizumab: 900 mg IV raz w tygodniu (tydzień 1-4); następnie 1200 mg IV raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne)	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Normalizacja hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH); ○ Zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego. <p><u>Drugorzędowy</u></p>	Ze względu na rodzaj badania (niekontrolowane) nie oceniano jakości badania

<p>zostało przerwane leczenie ekulizumabem (1 rok)</p>				<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; • Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA); • Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi TMA; • Odsetek chorych z poprawą czynności nerek (o co najmniej 1 stadium); • Odsetek chorych, czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi dla każdego z hematologicznych parametrów (LDH, liczba płytek krwi) jak również parametrów dotyczących czynności nerek (stężenie kreatyniny); • Odsetek chorych z poprawą stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej, czas do uzyskania poprawy oraz czas jej utrzymywania; • Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI); • Brak nowych przypadków dializ • Zmiana jakości życia (Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT- F)); • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z aHUS; • Liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); • Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH \geq 1.5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) i hemoglobina poniżej dolnej granicy normy (DGN)) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; • Stężenie kreatyniny w osoczu \geq 97 percentyla dla wieku; 		<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; • Obecność toksyny shiga (STEC); • PE/PI > 5 tygodni przed włączeniem do badania. 			

<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie zapobiegawczo antybiotyków; • Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. 	
komentarze: brak	

Tabela 40. Krytyczna ocena badania C09-001r.

Badanie C09-001r					
Metodyka badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie dokumentacji pacjentów	Wiele ośrodków, Alexion Pharmaceuticals	Dzieci i dorośli z aHUS, n=30 <u>horyzont czasowy:</u> różny czas trwania leczenia	Ekulizumab: Schemat dawkowania wyznaczony na podstawie zaleceń dotyczących modelowania farmakokinetyki i farmakodynamiki leku dostarczony został lekarzom prowadzącym przez firmę Alexion. Czas trwania leczenia raportowany był przez lekarzy biorących udział w badaniu.	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej i normalizacja liczby płytek krwi; • Zmiana częstości interwencji w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej (przed leczeniem ekulizumabem i w czasie leczenia); • Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii. <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu hemoglobiny; • Zmiana poziomu LDH; • Funkcje nerek; • Ocena PK i PD (jeśli dostępne); • [redacted] • [redacted] 	Ze względu na rodzaj badania (niekontrolowane) nie oceniano jakości badania
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni lub kobiety bez względu na wiek, u których zdiagnozowano aHUS • Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 			<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy brali lub jednocześnie biorą udział w kontrolowanych badaniach klinicznych ekulizumabu 		

ekulizumabu we wskazaniu leczenia aHUS między 2007 r. a grudniem 2009 r. poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion	
komentarze: brak	

11.4 Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

Food and Drug Administration (FDA)

Dnia 02 czerwca 2014 Alexion Pharmaceuticals Inc. ogłosił, że wszczyna dobrowolne wycofanie ze szpitali (lub innych ośrodków medycznych umożliwiających pacjentowi leczenie ekulizumabem) niektórych partii leku Soliris® (ekulizumab 300 mg/30 ml, stężony roztwór do infuzji dożylnych), które zostały wyprodukowane w listopadzie 2013 roku. Podczas okresowego kontrolnego badania stabilności leku zidentyfikowano, że na etapie napełniania fiolek leku doszło do zanieczyszczeń cząsteczkami białka. W opinii firmy Alexion wdrożone zostały odpowiednie zmiany w procesie produkcji leku, w związku z czym nie przewiduje się jakichkolwiek przerw w dostawie. Wycofana partia była dystrybuowana tylko na terenie Stanów Zjednoczonych. Nie zidentyfikowano żadnych zagrożeń dla bezpieczeństwa pacjentów, którzy otrzymali Soliris.¹⁰⁶

European Medicines Agency (EMA)

Soliris nie może być stosowany u osób z nadwrażliwością (alergią) na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ze względu na zwiększone ryzyko zapalenia opon mózgowych, Soliris nie może być podawany pacjentom:

- z zakażeniem wywołanym przez *Neisseria meningitidis*;
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*;
- którzy przed rozpoczęciem leczenia aHUS nie przyjmowali zapobiegawczo (w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia) odpowiednich antybiotyków (przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).¹⁰⁷

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Bakteriobójczych (URPL)

Na stronie polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Bakteriobójczych nie znaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa ekulizumabu.

11.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.4	tak, chociaż dane są ubogie ze względu na rzadki charakter choroby
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.6	2.6.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 2.6.2 Charakterystyka komparatorów 2.6.3 Status finansowania komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3, 4	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.2	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 11.3	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	nie dotyczy	nie zidentyfikowano kontrolowanych badań klinicznych
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.1	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak

	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	diagram QUOROM/PRISMA – Rysunek 4
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1, 11.3	tak, jednak ze względu na rzadki charakter choroby nie zidentyfikowano badań kontrolowanych
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.1, 11.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	nie dotyczy	ze względu na rzadki charakter choroby nie zidentyfikowano badań kontrolowanych
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.1, 11.3	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 11.3	tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.1	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.3	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	3.5	tak, wszystkie badania były finansowane przez Alexion
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	11.4	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem	5, 6	ze względu na rzadki charakter

	choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		choroby nie zidentyfikowano badań kontrolowanych
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany według schematu PICO.....	16
Tabela 2. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA.	27
Tabela 3. Działania niepożądane odnotowane u 302 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących PNH i aHUS oraz po dopuszczeniu do obrotu.	35
Tabela 4. Wycena punktu dla świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie leczenia szpitalnego - plazmafereza.....	42
Tabela 5. Wycena punktowa dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie - hemodializa (kod produktu kontraktowanego - 11.4132.002.12).....	42
Tabela 6. Wycena punktowa dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie - dializa otrzewnowa (kod produktu kontraktowanego - 11.4132.002.02).	43
Tabela 7. Wycena punktu dla świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie leczenia szpitalnego - przeszczep nerki.....	44
Tabela 8. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data przeszukiwania: 16.09.2015.....	47
Tabela 9. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data przeszukiwania: 16.09.2015.	48
Tabela 10. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) - data przeszukiwania: 16.09.2015.....	48
Tabela 11. Charakterystyka metod statystycznych zastosowanych w badaniach włączonych do przeglądu.....	49
Tabela 12. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego.	53
Tabela 13. Badania wtórne wyłączone z przeglądu systematycznego.....	53
Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy - C08-002 A/B.....	57
Tabela 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy - C08-003 A/B.....	59
Tabela 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy - C10-003 (nieopublikowane).....	61
Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy - C10-004 (nieopublikowane).....	63
Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy - C09-001r (nieopublikowane).....	64
Tabela 19. Wyjściowe dane demograficzne.....	66
Tabela 20. Krytyczna ocena badania klinicznego C08-002.....	67
Tabela 21. Krytyczna ocena badania klinicznego C08-003.....	68
Tabela 22. Krytyczna ocena badania klinicznego C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS.....	68
Tabela 23. Krytyczna ocena badania klinicznego C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS.	69
Tabela 24. Krytyczna ocena badania klinicznego C09-001r.....	70
.....	72
Tabela 26. Wyniki badania C08-002.....	74
Tabela 27. Wyniki badania C08-003.....	77
Tabela 28. Wyniki badania C09-001r, obserwacyjne badanie retrospektywne.....	80
Tabela 29. Wyniki badania C10-003, ekulizumab w populacji pediatrycznej z aHUS.	82
Tabela 30. Wyniki badania C10-004, ekulizumab w populacji dorosłych z aHUS.....	85
Tabela 31. NNTB (zahamowanie aktywacji układu dopełniacza).....	90

Tabela 32. NNTB (brak zdarzeń TMA).....	91
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem ekulizumabem – badanie C08-002.....	95
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwe związane z ekulizumabem – badanie C08-003.....	97
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu C09-001r.....	98
Tabela 36. Krytyczna ocena badania C08-002 A/B.....	146
Tabela 37. Krytyczna ocena badania C08-003 A/B.....	148
Tabela 38. Krytyczna ocena badania C10-003 A/B.....	149
Tabela 39. Krytyczna ocena badania C10-004.....	151
Tabela 40. Krytyczna ocena badania C09-001r.....	153

Spis rysunków

Rysunek 1. Kaskada układu dopełniacza i miejsce działania ekulizumabu (źródło: Alexion).	31
Rysunek 2. Selekcja badań wtórnych włączonych do analizy (diagram QUORUM ⁷⁶ /PRISMA ⁷⁷).....	52
Rysunek 3. Selekcja badań włączonych do analizy klinicznej dla ekulizumabu (QUORUM ⁷⁶ /PRISMA ⁷⁷).....	56

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 27.08.2015 r.].
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- ³ Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-562.
- ⁴ Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V, Chantal; Noris, M; Frémeaux-Bacchi, V (2008). "Complement and the atypical hemolytic uremia syndrome in children". *Pediatr Nephrol* 23 (11): 1957–1972.
- ⁵ Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687.
- ⁶ Walport, MJ; Rosen, Fred S.; Walport, Mark J. (2001). "Complement". *N Engl J Med* 344 (14): 1058–1066.
- ⁷ Ståhl A-L, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood.* 2008;111:5307-5315.
- ⁸ Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, Van de Kar N, Karch H, Karpman D, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006 Mar;32(2):113-20.
- ⁹ Licht C, Pluthero FG, Li L, Christensen H, Habbig S, Hoppe B, Geary DF, Zipfel PF, Kahr WH. Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS. *Blood.* 2009 Nov 12;114(20):4538-45.
- ¹⁰ Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859.
- ¹¹ Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-2400.
- ¹² Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child.* 1997;76:518-521.

- ¹³ George, J.N., Kremer Hovinga, J.A., Terrell, D.R., Vesely, S.K., & Lammle, B., 2008. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur.J Haematol*, 80, (4) 277-286.
- ¹⁴ Michon, B., Moghrabi, A., Winikoff, R., Barrette, S., Bernstein, M.L., Champagne, J., David, M., Duval, M., Hume, H.A., Robitaille, N., Belisle, A., & Champagne, M.A., 2007. Complications of apheresis in children. *Transfusion*, 47, (10) 1837-1842.
- ¹⁵ Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1267-79.
- ¹⁶ Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010 Feb 25;115(8):1500-11.
- ¹⁷ Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010 Apr 23;5(4):e10208.
- ¹⁸ Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12.
- ¹⁹ David R, Hochberg-Klein S, Amer R. Resolution of ocular involvement with systemic eculizumab therapy in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Eye (Lond)*. 2013 Aug;27(8):997-8. doi: 10.1038/eye.2013.111. Epub 2013 May 31.
- ²⁰ Larakeb A1, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, Montchilova M, Pelosse B, Dunand O, Deschênes G, Bensman A, Ulinski T. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency--are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1967-70. Epub 2007 Jul 10.
- ²¹ Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: A report of 10 cases. *American Journal of Kidney Diseases* (2014) 64:4 (633-637). Date of Publication: 1 Oct 2014.
- ²² David R, Hochberg-Klein S, Amer R. Resolution of ocular involvement with systemic eculizumab therapy in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Eye (Lond)*. 2013 Aug;27(8):997-8.
- ²³ Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013;33(1):27-45.
- ²⁴ Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-57

- ²⁵ Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):323-35.
- ²⁶ Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844–59.
- ²⁷ Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Aug;18(8):2392–400.
- ²⁸ Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):1957–72.
- ²⁹ Donne RL, Abbs I, Barany P, Elinder CG, Little M, Conlon P, et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002 Dec;40(6):E22.
- ³⁰ Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010 Apr;55(4):708-11.
- ³¹ Loirat C, Niaudet P: The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 18 : 1095– 1101, 2003
- ³² Miller RB, Burke BA, Schmidt WJ, Gillingham KJ, Matas AJ, Mauer M, Kashtan CE: Recurrence of haemolytic-uraemic syndrome in renal transplants: A single-centre report. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 1425– 1430, 1997
- ³³ Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:88-99.
- ³⁴ Greenbaum, L, Babu, S, Furman, R, Sheerin, N, Cohen, D, Gaber, O, Eitner, Delmas, Y, Lorient, C, Bedrosian, C, and Legendre, C, 2011. Continued Improvements in Renal Function with Sustained Eculizumab (ECU) in Patients (PTS) with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Resistant to Plasma Exchange/Infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol*, 22, Abstract TH-PO367.
- ³⁵ Legendre, C, Babu, S, Furman, R, Sheerin, N, Cohen, D, Gaber, O, Eitner, F, Delmas, Y, Loirat, C, Greenbaum, L, and Zimmerhackl LB, 2010. Safety and Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients Resistant to Plasma Therapy: Interim Analysis from a Phase II Trial. Presented at American Society of Nephrology Meeting, 2010, Denver, CO. *J Am Soc Nephrol*, 21, 201 Abstract SA-FC406.

³⁶ Licht, C, Muus, P, Legendre, C, Douglas, K, Hourmant, M, Delmas, Y, Herthelius, M, Trivelli, A, Goodship, T., Bedrosian, C, and Lorient, C, 2011. Ph II Study of Eculizumab (ECU) in Patients (PTS) with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Receiving Chronic Plasma Exchange/infusion (PE/PI). J Am Soc Nephrol, 22, Abstract TH-PO366.

³⁷ Muus P, Legendre, C, Douglas, K, Hourmant, M, Delmas, Y, Herthelius, B, Trivelli, A, Loirat, C, Goodship T, and Licht, C., 10-20-2010. Safety and Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients on Chronic Plasma Therapy: Interim Analysis from a Phase II Trial. Presented at American Society of Nephrology Meeting, Renal Week 2010, Denver, CO. J Am Soc Nephrol. Abstract 157.

³⁸ <http://www.academyforcomplementinhibition.net/ahus/guidelines-and-expert-recommendations-ahus/>

³⁹ Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):1967–78.

⁴⁰ Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Review Nephrology* 2012 Jan 10.

⁴¹ Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Vande Walle J, Loirat C, Taylor CM. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2014) 29:1967-1978

⁴² Loirat C1, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V; for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015 Apr 11.

⁴³ First NICE highly specialized technologies guidance recommends eculizumab (Soliris) for treating very rare life-threatening blood disorder. On-line access: <http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/first-nice-highly-specialised-technologies-guidance-recommends-eculizumab-soliris-for-treating-very-rare-life-threatening-blood-disorder>

⁴⁴ SMC Advice for Eculizumab. On-line access:

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ecilizumab_Soliris_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf

⁴⁵ CDEC final recommendation for Eculizumab. On-line access: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf

⁴⁶ Recommendation of Transparency Committee. On-line access: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/soliris_ct_12290.pdf

⁴⁷ Pharmaceutical Benefits Scheme listing of eculizumab (Soliris®) for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). On-line access: <http://www.pbs.gov.au/info/news/2014/09/pbs-listing-of-eculizumab>

⁴⁶ Tappenden P, Bessey A, Pandor A, Kaltenthaler E, Cantrell A, Harvey B, Hernandez M, Richards A, Inward C, Saleem M. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Final report to the National Institute for Health and Care Excellence, 2013.

⁴⁹ Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013 Jan 10.

⁵⁰ Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, Van de Kar N, Karch H, Karpman D, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006 Mar;32(2):113-20.

⁵¹ Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, red. P. Gajewski, Kraków 2014.

⁵² <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>

⁵³ Soliris®. Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [20.05.2015]

⁵⁴ Rother, R.P., Rollins, S.A., Mojcik, C.F., Brodsky, R.A., & Bell, L., 2007. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat.Biotechnol.*, 25, (11) 1256-1264.

⁵⁵ Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010 Sep;36(6):673-81.

⁵⁶ Heinen S, Pluthero FG, van Eimeren VF, Quaggin SE, Licht C. Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology* 2013 May;54(1):84-8.

⁵⁷ Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M, et al. Biomarkers of Complement and Endothelial Activation, Inflammation, Thrombosis and Renal Injury In Patients (pts) with aHUS Treated with Eculizumab (ECU). *Blood* 2013;122(21):2184.

⁵⁸ Riedl M, Hofer J, rosales A, Wurzner R, Jungraithmayr T. Acute Manifestation and 1-Year Follow-Up of a Big Cohort of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). *J Am Soc Nephrol* 22. 2011.

⁵⁹ Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010 Jan;148(1):37-47.

⁶⁰ Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 Apr;24(4):687-96.

⁶¹ Perkins RM, Reynolds JC, Ahuja TS, Reid T, Agodoa LY, Bohem EM, et al. Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006 Jan;21(1):191-6.

⁶² Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nature Reviews Nephrology* 2014 Mar;10(3):174-80.

⁶³ European Renal Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2009. European Renal Association; 2011. Report No.: Registered Charity No1060134.

- ⁶⁴ U.S. Renal Data System. U.S. Renal Data System, *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: U.S. Renal Data System; 2012.
- ⁶⁵ Swedish Renal Registry. *Swedish Renal Registry Annual Report (Årsrapport)*. Svenskt Njurrregister; 2013.
- ⁶⁶ Zuber J, Le QM, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011 Jan;7(1):23-35.
- ⁶⁷ Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2012.
- ⁶⁸ Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013 Dec;73(18):2053-66.
- ⁶⁹ Gulleroglu K, Fidan K, Hanover V, Bayrakci U, Baskin E, Soylemezoglu O. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2013;28(5):827-30.
- ⁷⁰ Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010 Jul;10(7):1517-23.
- ⁷¹ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ)
- ⁷² <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-512014dsoz,6245.html> (Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ)
- ⁷³ <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- ⁷⁴ Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* (2013) 3:11 Article Number: 38. Date of Publication: 2013
- ⁷⁵ National Horizon Scanning Centre. Eculizumab (Soliris) for atypical haemolytic uraemic syndrome - first line. August 2011.
- ⁷⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ⁷⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ⁷⁸ Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015 Feb 4 [Epub ahead of print].
- ⁷⁹ Legendre C.M, Licht C, Muus P, Greenbaum L.A, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen D.J, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman R.R, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin N.S, Trivelli A, Zimmerhackl L.B, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor

eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* (2013) 368:23 (2169-2181). Date of Publication: 2013

⁸⁰ Gaber AO, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian CL, Legendre CM. Eculizumab (ECU) maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 3-year (Yr) update [abstract SA-PO852]. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:822A. Online access:

http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5311&terms=&type=abstract

⁸¹ Greenbaum L, Legendre C.M, Babu S, Furman R.R, Sheerin N, Cohen D, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian C.L, Loirat C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 2-year data. *Blood* (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012

⁸² Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Herthelius BM, Trivelli A, Goodship T, Remuzzi G, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): sustained efficacy at 3 years [abstract SA-PO850]. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:822A. Online access: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5506&terms=&type=abstract

⁸³ Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) assessment report for Soliris published by the European Medicines Agency (EMA). 22 September 2011. On-line access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf

⁸⁴ Vande Walle J, Greenbaum L.A, Bedrosian C.L, Ogawa M, Kincaid J.F, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in pediatric patients with aHUS, with or without baseline dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2014) 29 SUPPL. 3 (iii164). Date of Publication: May 2014

⁸⁵ Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans JH, Lieberman K, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NCAJ, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome: 1-year update [abstract 4986]. *Blood*. 2014;124:4986.

⁸⁶ Greenbaum L, Fila M, Ardissino G, Al-Akash S, Evans J, Henning P, Lieberman K, Maringhini S, Pape L, Rees L, Kar N, Walle J.V, Ogawa M, Bedrosian C.L, Licht C. Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). Presented at the 2013 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013, San Francisco, December 8, 2013. Abstract 2191.

⁸⁷ Cataland S, Feldkamp T, Bedrosian C, et. al. Eculizumab is an Effective Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric and Adult Patients with or without Identified Genetic Complement Mutations or Complement Factor H Autoantibodies. Presented at the 2014 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2014, San Francisco, December 7, 2014. Abstract 2789.

⁸⁸ Final clinical study report for Eculizumab (Soliris®). C10-003 an open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. 18 August 2014.

⁸⁹ Fakhouri F, Bedrosian C.L, Ogawa M, Kincaid J.F, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in adult patients with aHUS, with or without baseline dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2014) 29 SUPPL. 3 (iii166-iii167). Date of Publication: May 2014

⁹⁰ Legendre C, Kincaid J, Bedrosian C, Loirat C. 1-Year Safety and Efficacy of Eculizumab in Adult aHUS Patients, With or Without a History of Renal Transplant [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3). <http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/1-year-safety-and-efficacy-of-eculizumab-in-adult-ahus-patients-with-or-without-a-history-of-renal-transplant/>. Accessed April 10, 2015.

⁹¹ Final clinical study report for Eculizumab (Soliris®). C10-004 an open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). 18 August 2014.

⁹² Johnson S, Khursigara G, Yen J, Wang J, Silliman N, Bedrosian C. Eculizumab improves survival in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients [abstract SP606]. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(suppl 3):iii275.

⁹³ Johnson S, Khursigara G, Yen J, Wang J, Silliman N, Bedrosian CL. Improved survival with ongoing eculizumab versus supportive care in patients with atypical hemolytic uremic syndrome [abstract P1231]. *Haematologica*. 2014;99(suppl 1):473.

⁹⁴ Khursigara G, Johnson SJ, Harvey E, Kincaid J, Bedrosian CL. Time to end-stage renal disease in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving supportive care and eculizumab [abstract SA-PO509]. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:752A.

⁹⁵ Delmas Y, Vande Walle J, Ardissino G, Wang J, Kincaid J, Haller H. Normalization of Renal Function Following Early Initiation of Eculizumab in Patients with Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome: Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials. Present 2015 ERA-EDTA Congr London, UK May 28-31. 2015

⁹⁶ Vande Walle J, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid J, Haller H. Early initiation of eculizumab treatment in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome improves long-term outcomes: a pooled analysis of clinical trials. *Critical Care* 2015, 19(Suppl 1):P330 (doi: 10.1186/cc14410).

⁹⁷ Legendre C, Greenbaum L, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, et al. Eculizumab Efficacy in aHUS Patients With Progressing TMA, With or Without Prior Renal Transplant [Poster]. *American Transplant Congress*. Seattle, WA; 2013.

⁹⁸ Legendre C, Babu S, Cohen D, Delmas Y, Furman R, Gaber O, et al. Efficacy of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with or without a history of dialysis. (Abstract MP035). *ERA-EDTA*. 2013.

⁹⁹ Al-Akash SI, Goodship THJ, Smith RJH, Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Eculizumab Is an Effective Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Patients with or without Identified Genetic Complement Mutations or Complement Factor H Auto-Antibodies. *Blood, ASH Annu Meet Abstr* [Internet].

2012 Nov 16;120(21):2085. Available from: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg>

¹⁰⁰ Cataland SR, Feldkamp T, Bedrosian CL, Kincaid J, Minetti EE. Eculizumab Is an Effective Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric and Adult Patients with or without Identified Genetic Complement Mutations or Complement Factor H Autoantibodies. *Blood* [ASH Annu Meet Abstr [Internet]. 2014;124(21):2789. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/2789>

¹⁰¹ Cofield R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2015 May 21];125(21):3253–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833956>

¹⁰² Simonetti, GD, Gruppo, R. A., Hernandez, J, Sherwinter J, Fremont, O, Langman, C, and Baudouin, V, 2011. Eculizumab Therapy For Atypical Hemolytic Uremic Syndrome In Pediatric Patients: Efficacy And Safety Outcomes From A Retrospective Study. *Haematologica Online*, Annual European Haematology Association Meeting 2011, (Abstract accepted).

¹⁰³ Lapeyraque, A.L., Fremeaux-Bacchi, V., & Robitaille, P., 2011. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr.Nephrol.*, 26, (4) 621-624.

¹⁰⁴ Gruppo, R.A. & Rother, R.P., 2009. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N.Engl.J Med*, 360, (5) 544-546.

¹⁰⁵ FDA Prescribing Information 2012, Soliris (eculizumab) prescribing information, United States Food and Drug Administration.

¹⁰⁶ <http://www.fda.gov/safety/recalls/ucm378614.htm>

¹⁰⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf