



IGNORANTIA NOCET

## Ultomiris<sup>®</sup> (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Alexion Europe SAS

Warszawa, 04.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

### **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

### **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

### **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 04.03.2021 r. analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja abstraktów;</li> <li>• Opis badań pierwotnych włączonych do analizy;</li> <li>• Opracowywanie wyników.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie wyników;</li> <li>• Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja abstraktów i pełnych tekstów;</li> <li>• Opis punktów końcowych;</li> <li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja abstraktów i pełnych tekstów.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion Europe SAS, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>1. Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>16</b>
3.1. Źródła danych .....	16
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	17
3.3. Strategia wyszukiwania .....	17
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	18
3.5. Badania włączone .....	21
3.5.1. Opracowania wtórne .....	23
3.5.2. Badania pierwotne .....	23
3.5.3. Dodatkowe publikacje .....	39
3.6. Ekstrakcja danych.....	39
3.7. Ocena jakości informacji .....	39
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	42
3.9. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza 46	
3.9.1. Uniknięcie przetoczeń .....	47
3.9.2. Aktywność LDH.....	48

---

---

3.9.3. Jakość życia.....	50
3.9.4. Przełom hemolityczny .....	52
3.9.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny .....	55
3.9.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek .....	56
3.9.7. Duże zdarzenia naczyniowe.....	57
3.9.8. Kliniczna manifestacja PNH .....	57
3.10. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza.	59
3.10.1. Aktywność LDH.....	60
3.10.2. Przełom hemolityczny .....	62
3.10.3. Jakość życia.....	64
3.10.4. Uniknięcie przetoczeń .....	67
3.10.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny .....	68
3.10.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek .....	69
3.10.7. Duże zdarzenia naczyniowe.....	69
3.10.8. Kliniczna manifestacja PNH .....	69
3.10.9. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii .....	71
3.11. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza	73
3.11.1. Zgony.....	73
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	73
3.11.3. Zdarzenia niepożądane.....	77

---

---

3.11.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	80
3.12. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza .	83
3.12.1. Zgony .....	83
3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	84
3.12.3. Zdarzenia niepożądane.....	86
3.12.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	91
3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	94
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	94
3.13.1. FDA 2018.....	97
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	103
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	104
<b>4. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13 .....</b>	<b>106</b>
<b>5. Ograniczenia.....</b>	<b>115</b>
<b>6. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>115</b>
<b>7. Dyskusja .....</b>	<b>119</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>123</b>
8.1. Zakończony (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	123
8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	126
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	126
8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	127
8.4.1. ALXN1210-PNH-301 .....	127

---

---

8.4.2. ALXN1210-PNH-302.....	131
8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	136
8.6. Skale oceny jakości badań.....	137
8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	146
8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	147
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>149</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>153</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>154</b>

---

## 1. Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> – Komitet Doradczy ds. Praktyk Immunizacyjnych
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AMCSP	ang. <i>Academy of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</i> – akademia zarządzania opieką i aptekami specjalistycznymi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – przełom hemolityczny
CAC	ang. <i>complement-amplifying condition-related</i> – zdarzenie wzmagające aktywację układu dopełniacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EHA	ang. <i>European Hematology Association</i> – europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EKU	ekulizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MAVE	ang. <i>major adverse vascular events</i> – główne niepożądane zdarzenia naczyniowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – nocna napadowa hemoglobinuria
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RAW	rawulizumab
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REMS	ang. <i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> – strategia oceny i łagodzenia ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TA	ang. <i>transfusion avoidance</i> – uniknięcie transfuzji
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – światowa organizacja zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków



## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYNIKI

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania pierwotne dla rawulizumabu:

- ⊕ badanie *ALXN1210-PNH-301* określane w dalszej części dokumentu jako publikacja *Lee 2019* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu i ekulizumabu u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię nie leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza;
- ⊕ badanie *ALXN1210-PNH-302* określane w dalszej części dokumentu jako publikacja *Kulasekararaj 2019* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu i ekulizumabu u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, stosujących uprzednio leczenie inhibitorami układu dopełniacza.

Wyniki zostały uzupełnione o dane dotyczące okresu przedłużonego badania *Kulasekararaj 2019*, zaprezentowane w formie plakatu w trakcie 61. dorocznego spotkania ASH<sup>1</sup> (*Kulasekararaj 2019a*). Raport zawiera także dane dotyczące charakterystyki przełomów hemolitycznych raportowanych w trakcie obu badań (publikacja *Brodsky 2020*), uzupełnione o informacje dotyczące okresu przedłużonego obu badań, zaprezentowane w formie plakatu w trakcie 61. spotkania ASH (*Hill 2019*). W analizie uwzględniono także wyniki badania oceniającego preferencje chorych na PNH dotyczące wyboru pomiędzy terapią rawulizumabem lub ekulizumabem, zaprezentowane w formie abstraktu w trakcie spotkania AMCSP<sup>2</sup> (*Peipert 2019*).

Odnaleziono również publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa rawulizumabu, opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: Charakterystykę Produktu Leczniczego Ultomiris® oraz publikację ze strony Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.

### Ocena skuteczności

Celem badania *Lee 2019* była weryfikacja hipotezy o nie mniejszej skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu w leczeniu osób dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, nie stosujących wcześniej inhibitorów układu dopełniacza.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były uniknięcie transfuzji oraz hemoliza mierzona jako normalizacja stężenia LDH<sup>3</sup>. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały procentową zmianę stężenia LDH, częstość występowania normalizacji LDH i czas do jej wystąpienia, ocenę jakości życia, występowanie przełomu hemolitycznego, stabilizację stężenia hemoglobiny, przetoczenia czerwonych krwinek, duże zdarzenia naczyniowe oraz kliniczną manifestację PNH.

Wyniki wskazują na nie mniejszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu wobec wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych, potwierdzając tym samym hipotezę *non-inferiority*. Dodatkowo, pomimo braku osiągnięcia granicy istotności statystycznej, zauważalny jest trend wskazujący na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem.

---

<sup>1</sup> American Society of Hematology

<sup>2</sup> Academy of Managed Care & Specialty Pharmacy

<sup>3</sup> Dehydrogenaza mleczanowa

Celem badania *Kulasekararaj 2019* było porównanie skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu w populacji dorosłych chorych na PNH, których stan kliniczny został ustabilizowany podczas uprzedniej terapii ekulizumabem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu była procentowa zmiana stężenia LDH w porównaniu do wartości początkowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przełom hemolityczny, jakość życia, unikanie przetoczeń, stabilizację stężenia hemoglobiny, przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, duże zdarzenia naczyniowe oraz kliniczną manifestację objawów PNH.

Rawulizumab był nie mniej skuteczny niż ekulizumab w odniesieniu do wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych. Poza potwierdzeniem hipotezy *non-inferiority* wskazano na istnienie trendu w kierunku przewagi skuteczności RAW nad EKU.

Dane na temat skuteczności rawulizumabu zostały uzupełnione o wyniki z okresu przedłużonego badania. Po 26. tygodniu trwania badania obie grupy zaczęły przyjmować rawulizumab. Pokazano, że efekty dotyczące procentowej zmiany stężenia LDH, unikania transfuzji i stabilizacji stężenia hemoglobiny były trwałe i zbliżone do wyników uzyskanych w pierwszej części badania. Odsetek chorych doświadczających przełomu hemolitycznego był niski w trakcie całego okresu badania.

Do opracowania włączono publikację *Brodsky 2020*, w której zawarto charakterystykę przełomów hemolitycznych odnotowanych w trakcie pierwszego etapu obu badań oraz dodatkowo, dane dotyczące występowania BTH w ich okresie przedłużonym (*Hill 2019*).

W obu grupach stosujących RAW odnotowano łącznie 5 przypadków BTH, z których żaden nie był związany z niewystarczającą inhibicją białka C5. 4 epizody BTH zostały powiązane z czynnikami wzmacniającymi aktywność układu dopełniacza.

W grupie stosującej EKU doszło do 22 przełomów hemolitycznych. 11 zostało powiązanych z niewystarczającą inhibicją białka C5 (z czego trzem dodatkowo towarzyszyła infekcja). 6 zdarzeń było wywołanych przez czynniki wzmacniające aktywność układu dopełniacza, przyczyny 5 nie były związane ani z niewystarczającą inhibicją C5, ani z wzmocnieniem aktywności dopełniacza. W trakcie etapu przedłużonego obu badań nie zaobserwowano przypadków BTH związanych z niedostateczną inhibicją białka C5. Wykazano także, że u żadnego z chorych, którzy doświadczyli przełomu hemolitycznego związanego z niewystarczającą inhibicją białka C5 w trakcie terapii ekulizumabem nie zaobserwowano epizodu BTH po zmianie terapii na rawulizumab (etap przedłużony badania).

W analizie uwzględniono również badanie oceniające preferencje chorych na PNH, którym pozostawiono możliwość dokonania wyboru pomiędzy terapią rawulizumabem lub ekulizumabem. Rawulizumab został wybrany przez 93% chorych, 7% chorych wskazało ekulizumab lub nie miało preferencji co do rodzaju terapii.

### Ocena bezpieczeństwa

W pierwszym etapie badania *Lee 2019* nie odnotowano przypadku zgonu w żadnej z grup. W drugim etapie badania odnotowano jeden zgon w grupie stosującej rawulizumab, lecz nie został on uznany za związany ze stosowaną terapią. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 8,8% chorych z grupy RAW i 7,4% chorych z grupy EKU. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W żadnej z grup nie odnotowano zakażeń meningokokowych.

W badaniu *Kulasekararaj 2019* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4,1% chorych z grupy RAW i 8,2% chorych z grupy EKU. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W żadnej z grup nie odnotowano zakażeń meningokokowych.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA<sup>4</sup> oraz FDA<sup>5</sup> wymieniane są: ciężkie zakażenia meningokokowe, zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. W rejestrze ADRReports do stycznia 2020 roku odnotowano 103 indywidualne przypadki zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Ultomiris® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Ultomiris® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2019 roku. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Ultomiris® oceniono jako korzystny.

---

<sup>4</sup> Europejska Agencja Leków

<sup>5</sup> Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

## Wnioski

Napadowa nocna hemoglobinuria jest rzadką, nabytą, wyniszczającą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych wywołaną mutacją somatyczną w genie PIGA. Mutacja prowadzi do powstania klonu komórek potomnych pozbawionych białek pełniących funkcję inhibitorów układu dopełniacza. Niedobór tych białek na powierzchni erytrocytów jest kluczowy dla patogenezy napadowej nocnej hemoglobinurii. U chorych obserwuje się wewnątrznaczyniową hemolizę, zaburzenia zakrzepowe oraz zaburzenia związane z niewydolnością szpiku kostnego. Okresowe nasilenie aktywności układu dopełniacza prowadzi do przełomów hemolitycznych charakteryzujących się wzmożonym rozpadem erytrocytów i objawiających się epizodami hemoglobinurii. Rekomendowany w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii produkt leczniczy Soliris® cechuje się wysoką skutecznością oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, jednak u części chorych obserwowane jest występowanie przełomów hemolitycznych związanych prawdopodobnie ze spadkiem stężenia leku w organizmie chorego, a co za tym idzie, z niewystarczającym stopniem inhibicji wolnego białka C5. Dodatkowo infuzje wykonywane co 14 dni wiążą się z koniecznością dostosowania życia prywatnego i zawodowego do sekwencji podań. Ultomiris® podawany jest co 8 tygodni, co znacząco poprawia jakość życia osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Ultomiris® całkowicie i trwale inhibuje działanie wolnej formy białka C5 w surowicy chorego, redukując tym samym ryzyko wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej i pozwalając na skuteczne kontrolowanie choroby.

Produkt leczniczy Ultomiris® jest lekiem umożliwiającym chorym na PNH unikanie hemolizy wewnątrznaczyniowej wywołanej niewystarczającym stopniem hamowania wolnej formy białka C5. Pozwala on kontrolować objawy choroby w stopniu nie gorszym niż ekulizumab, przy jednoczesnej trwalszej inhibicji białka C5 i dłuższych interwałach pomiędzy kolejnymi podaniami. Tym samym produkt leczniczy Ultomiris® pozwala zapewnić bardziej przewidywalny przebieg choroby a także poprawia jakość życia osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Przedstawione w niniejszym raporcie dane jednoznacznie udowadniają korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Ultomiris® i zasadność jego finansowania ze środków publicznych.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (rawulizumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
- Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.
- Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:
  - porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - 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;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;



- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Ultomiris® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach



niepożądanych leków<sup>6</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcja wykonana była dwukrotnie, za każdym razem przez innego analityka (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.

### 3.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (napadowa nocna hemoglobinuria) oraz interwencji badanej (rawulizumab).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

---

<sup>6</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla rawulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### 3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych przeszukiwane są pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast

w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Chorzy na napadową nocną hemoglobinurię <math>\geq 18</math> r.ż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby;</li> <li>• chorzy stabilini klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci.
<b>Interwencja</b>	<p>Rawulizumab w infuzji dożylniej Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Ultomiris®</p> <p>Leczenie rozpoczyna się od dawki inicjującej (dawka uzależniona od masy ciała chorego), po dwóch tygodniach od podania rozpoczyna się leczenie podtrzymujące, w trakcie którego w odstępach 8-mio tygodniowych chory otrzymuje rawulizumab w infuzji dożylniej w dawce uzależnionej od jego masy ciała</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia
<b>Komparatory</b>	Ekulizumab (Soliris®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)”	Inny niż wymieniony
	n/d w przypadku przeglądów systematycznych	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unikanie przetoczeń;</li> <li>• normalizacja aktywności LDH;</li> <li>• zmiana aktywności LDH;</li> <li>• częstość występowania normalizacji aktywności LDH;</li> <li>• czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• przełom hemolityczny;</li> <li>• stabilizacja stężenia hemoglobiny;</li> <li>• przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;</li> <li>• duże zdarzenia naczyniowe;</li> <li>• kliniczna manifestacja PNH;</li> <li>• preferencje chorych co do rodzaju terapii;</li> <li>• zdarzenia i działania niepożądane.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
<b>Metodyka</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) <b>Komentarz:</b> Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę	
	Publikacje pełnotekstowe. <b>Komentarz:</b> Do analizy włączane będą abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 80 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę *Centre for Reviews and Dissemination*, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 23 publikacje
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 11 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji,
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC<sup>7</sup>, na której odnaleziono 1 rekord.

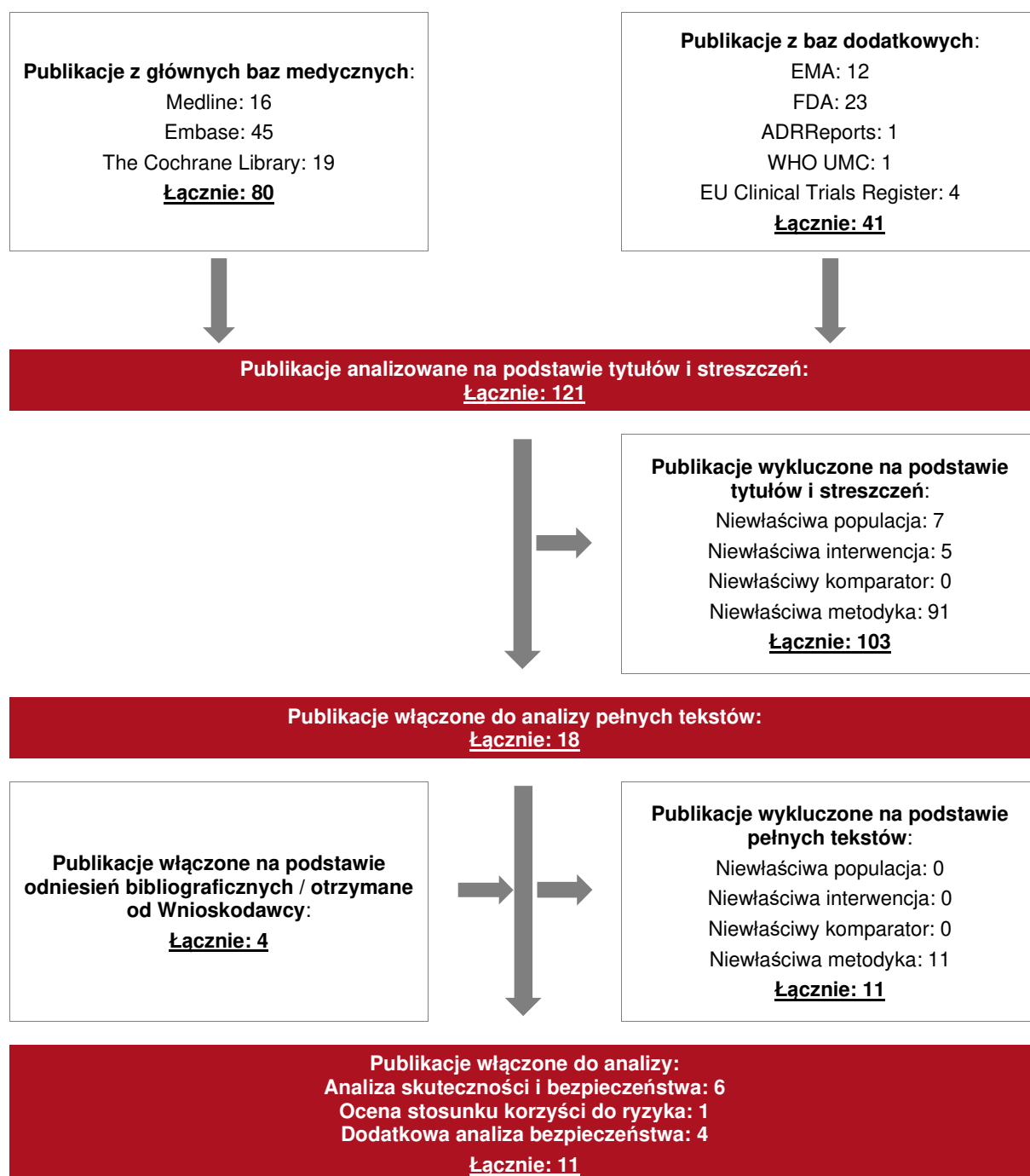
W wyniku przeprowadzonej selekcji oraz przeszukiwania odniesień bibliograficznych do analizy włączono 2 badania randomizowane (publikacje *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019*), 1 dodatkową publikację pełnotekstową (*Brodsky 2020*) będącą rozszerzeniem analizy przeprowadzanej w głównych badaniach, 2 abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż w publikacjach głównych (*Hill 2019*, *Kulasekararaj 2019a*) oraz 1 abstrakt konferencyjny (*Peipert 2019*) odnoszący się do punktów końcowych nie analizowanych we wspomnianych powyżej badaniach. W analizie uwzględniono także 5 dokumentów wyszukanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Łącznie do analizy włączono 11 dokumentów.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.5.

---

<sup>7</sup> ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



### 3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

### 3.5.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, otwarte, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, z etapem przedłużonym dla rawulizumabu:

- badanie *ALXN1210-PNH-301*, określane w dalszej części analizy jako *Lee 2019*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) względem ekulizumabu (dawka początkowa 600 mg i dawka podtrzymująca 900 mg) w populacji dorosłych chorych z PNH oraz aktywnością LDH  $\geq 1,5 \times$  GGN i przynajmniej 1 objawem choroby, wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza;
- badanie *ALXN1210-PNH-302*, określane w dalszej części analizy jako *Kulasekararaj 2019*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) względem ekulizumabu (dawka 900 mg) w populacji dorosłych chorych z klinicznie stabilną postacią PNH, którzy przyjmowali EKU przez  $\geq 6$  miesięcy.

Po ukończeniu pierwszej fazy badania (do 26. tygodnia) uczestnicy mieli możliwość wzięcia udziału w fazie przedłużonej – chorzy należący początkowo do grupy przyjmującej rawulizumab pozostali w tej samej grupie (ramię RAW-RAW), chorzy z grupy kontrolnej, leczeni ekulizumabem, rozpoczęli przyjmowanie rawulizumabu (ramię EKU-RAW).

W raporcie uwzględniono ponadto:

- publikację *Brodsky 2020*, będącą analizą *post-hoc* wyników dotyczących przyczyn oraz częstości występowania przełomów hemolitycznych zaobserwowanych w trakcie trwania badań *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019*;
- materiały konferencyjne przedstawiające dane zebrane dla okresu obserwacji dłuższego niż w badaniach głównych, bądź dotyczące istotnych punktów końcowych nie analizowanych we wspomnianych pracach:
  - poster *Hill 2019* zaprezentowany w trakcie 61. dorocznego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society*

*of Hematology*), przedstawiający dane dotyczące przyczyn i częstości występowania przełomów hemolitycznych obserwowanych w etapie podstawowym (do 26 tyg.) i przedłużonym (27 – 52 tyg.) badań *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019*;

- poster *Kulasekararaj 2019b*, zaprezentowany w trakcie 61. dorocznego spotkania ASH, przedstawiający dane z etapu przedłużonego badania *Kulasekararaj 2019* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu;
- badanie *ALXN1210-PNH-302s*, określane w dalszej części analizy jako *Peipert 2019*, zaprezentowane w formie posteru w trakcie spotkania Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*). Badanie dotyczyło chorych, którzy brali udział w etapie przedłużonym badania *ALXN1210-PNH-302* i wyrazili chęć uczestniczenia w ocenie preferencji dotyczących leczenia. Biorący udział w badaniu chorzy byli leczeni za pomocą RAW lub ECU w pierwszym etapie badania, w etapie przedłużonym wszyscy przyjmowali RAW. Preferencje chorych były oceniane za pomocą 11-sto elementowego kwestionariusza dostosowanego do specyfiki terapii w napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH-PPQ, *PNH-specific Patient Preference Questionnaire*).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.4.



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAW)	Komparator (EKU)
Lee 2019	Randomizowane, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i>	Jadad: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	Badanie składało się z 3 etapów*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap skringowy (4 tygodnie);</li> <li>• etap główny (randomizowany, 26 tygodni);</li> <li>• etap przedłużony badania (do 2 lat).</li> </ul>	Dorośli chorzy z PNH z aktywnością LDH $\geq 1,5 \times$ GGN i przynajmniej 1 objawem choroby, uprzednio nieleczeni inhibitorem układu dopełniacza.	Grupa badana: N=125 Grupa kontrolna: N=121	<p><u>RAW w podaniu dożylnym</u></p> <p>Dawka początkowa (dzień 1.) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała <math>\geq 40</math> do <math>&lt;60</math> kg 2400 mg, masa ciała <math>\geq 60</math> do <math>&lt;100</math> kg 2700 mg, masa ciała <math>\geq 100</math> kg 3000 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca (dzień 15., następnie co 8 tygodni) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała <math>\geq 40</math> do <math>&lt;60</math> kg 3000 mg, masa ciała <math>\geq 60</math> do <math>&lt;100</math> kg 3300 mg, masa ciała <math>\geq 100</math> kg 3600 mg.</p>	<p><u>EKU w podaniu dożylnym</u></p> <p>Dawka początkowa (dzień 1., 8., 15. i 22.): 600 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca (dzień 29., następnie co 2 tygodnie): 900 mg.</p>
<p><b>Uwagi:</b> Wszyscy chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokami w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia badania. Chorych rozpoczynających leczenie w ciągu mniej niż 2 tygodni od szczepienia poddawano profilaktycznej terapii antybiotykami (przez co najmniej 2 tyg. po szczepieniu).</p>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAW)	Komparator (EKU)
						W etapie przedłużonym badania, wszyscy chorzy stosowali RAW: chorzy początkowo przypisani do grupy RAW kontynuowali przyjmowanie dotychczasowego schematu terapii, a chorzy z grupy EKU rozpoczęli stosowanie RAW w 183. dniu badania od przyjęcia dawki początkowej, a następnie podawano im dawki podtrzymujące (w 197. dniu badania a następnie co 8 tygodni) (dawki ustalano w zależności od masy ciała chorego, analogicznie do dawek opisanych dla grupy RAW).	
<i>Kulasekararaj 2019</i>	Randomizowane, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i>	Jadad: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	Badanie składało się z 3 etapów*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap skringowy (4 tygodnie);</li> <li>• etap główny (randomizowany, 26 tygodni);</li> <li>• etap przedłużony badania (do 2 lat).</li> </ul>	Dorośli chorzy z klinicznie stabilną postacią PNH, którzy przyjmowali EKU przez ≥6 miesięcy.	Grupa badana: N= 97 Grupa kontrolna: N=98	<u>RAW w podaniu dożylnym</u> Dawka początkowa (dzień 1.) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥40 do <60 kg 2400 mg, masa ciała ≥60 do <100 kg 2700 mg, masa ciała ≥100 kg 3000 mg. Dawka podtrzymująca (dzień 15., następnie co 8 tygodni) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥40 do <60 kg 3000 mg, masa ciała ≥60 do <100 kg 3300 mg, masa ciała ≥100 kg 3600 mg.	<u>EKU w podaniu dożylnym</u> Dawka 900 mg w 1. dniu leczenia, a następnie co 2 tygodnie.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAW)	Komparator (EKU)
						<p><b>Uwagi:</b> w etapie przedłużonym badania, wszyscy chorzy stosowali RAW: chorzy początkowo przypisani do grupy RAW kontynuowali przyjmowanie dotychczasowego schematu terapii, a chorzy z grupy EKU rozpoczęli stosowanie RAW w 183. dniu badania od przyjęcia dawki początkowej, a następnie podawano im dawki podtrzymujące (w 197. dniu badania a następnie co 8 tygodni) (dawki ustalano w zależności od masy ciała chorego, analogicznie do dawek opisanych dla grupy RAW).</p>	

\*w publikacji *Lee 2019* oraz *Kulasekararaj 2019* przedstawiono dane dla 26 tygodni (183 dni) okresu obserwacji (etap randomizowany)

### 3.5.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informacje dotyczące sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.6.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

#### Ocena skuteczności

W raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- unikanie przetoczeń;
- normalizacja aktywności LDH;
- zmiana aktywności LDH;
- częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
- czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACIT-F;
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC;
- przełom hemolityczny;
- zmiana stężenia hemoglobiny;
- przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych;
- duże zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja PNH;
- preferencje chorego odnośnie rodzaju terapii.

---

## Ocena profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa oceniono m.in. z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych w poszczególnych badaniach punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Lee 2019 oraz Kulasekararaj 2019**

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Unikanie przetoczeń	Lee 2019 Kulasekararaj 2019	<p>Częstość występowania uniknięcia przetoczeń stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019. Punkt ten był równorzędny z oceną normalizacji aktywności LDH.</p> <p>Unikanie przetoczeń zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy nie przebyli zabiegu transfuzji krwi i nie wymagali jego przeprowadzenia zgodnie z wytycznymi określonymi w protokole badania do 26 tyg. Przetoczenia czerwonych komórek krwi przeprowadzano, gdy poziom hemoglobiny wynosił <math>\leq 9</math> g/dl, u chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z niedokrwistością o wystarczającym nasileniu, aby uzasadnić przetoczenie krwi lub gdy poziom hemoglobiny u chorych wynosił <math>\leq 7</math> g/dl niezależnie od obecności objawów podmiotowych i przedmiotowych.</p> <p>W badaniu Kulasekararaj 2019 uniknięcie przetoczenia stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Im niższa częstość występowania uniknięcia przetoczeń tym skuteczniejsze leczenie.	Konieczność przeprowadzenia transfuzji jest ważnym miernikiem nasilenia PNH wiążącym się z negatywnymi skutkami i wynikami u chorych. Jest ona zarówno środkiem wspomagającym, jak i ważnym miernikiem aktywności choroby przed i podczas leczenia [Lee 2019].
Normalizacja aktywności LDH	Lee 2019	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019 stanowiła hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH. Punkt ten był równorzędny z unikaniem przetoczeń. W badaniu mierzono skorygowaną częstość występowania normalizacji aktywności LDH od 4 tyg. do 26 tyg. (<math>GGN=246 \cdot GGN/LDH</math>).</p>	Im wyższa skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Podwyższona hemoliza (aktywność LDH <math>\geq 1,5</math> x GGN) jest ważnym miernikiem nasilenia PNH i wiąże się z negatywnymi skutkami choroby.</p> <p>Doniesienia z Międzynarodowego Rejestru PNH i innych wskazują, że podwyższona hemoliza, a dokładniej zwiększona aktywność LDH, jest</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>wskaźnikiem prognostycznym w PNH. Obecność <math>\geq 1</math> zgłoszonego objawu związanego z PNH towarzysząca hemolizie powoduje szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą [Lee 2019].</p> <p>Chorzy mogą doświadczać przełomu hemolitycznego, w wyniku którego następuje nawrót objawów PNH oraz zwiększone ryzyko poważnych komplikacji [Kulasekararaj 2019].</p>
Zmiana aktywności LDH	<p>Lee 2019 Kulasekararaj 2019</p>	<p>Procentowa zmiana aktywności LDH względem wartości początkowych stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019.</p> <p>Wartość początkową LDH zdefiniowano jako średnią wszystkich dostępnych wartości LDH przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>W badaniu Kulasekararaj 2019 procentowa zmiana aktywności LDH w 26 tyg. względem początku badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Im wyższa procentowa zmiana aktywności LDH względem wartości początkowych (prowadząca do uzyskania prawidłowych wartości aktywności LDH) tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Aktywność LDH jest ważnym miernikiem nasilenia PNH i wiąże się z negatywnymi skutkami i wynikami u chorych.</p> <p>Doniesienia z Międzynarodowego Rejestru PNH i innych wskazują, że podwyższona hemoliza, a dokładniej zwiększona aktywność LDH, jest wskaźnikiem prognostycznym w PNH.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH	<i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i>	Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Im wyższa częstość występowania normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.	Obecność $\geq 1$ zgłoszonego objawu związanego z PNH towarzysząca hemolizie powoduje szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą [Lee 2019].
Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH	<i>Lee 2019</i>	Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Im krótszy czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACIT-F	<i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i>	Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACIT-F Kwestionariusz FACIT-F jest 13-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje takie elementy, jak zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii oraz wpływ tych uczuć na codzienne funkcjonowanie. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego. Poczucie można punktować odwrotnie, aby zapewnić skalę, w której wyższe wyniki	Im wyższy wynik (co odpowiada silniejszemu zmęczeniu chorego) tym niższa skuteczność leczenia.	Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie [Schrezenmeier 2014].



Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>reprezentują lepsze funkcjonowanie lub mniejsze zmęczenie [Golon 2017, Chandran 2007]</p> <p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F (wersja 4) względem początku badania stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lee 2019</i> i <i>Kulasekararaj 2019</i>. Wynik początkowy kwestionariusza zdefiniowano jako ostatni dostępny wynik przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania <math>\geq 3</math>-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F.</p>		
<p>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC</p>	<p><i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i></p>	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30<sup>8</sup> zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny chorych, które odnoszą się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych i funkcjonowania społecznego, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, trzy skale oceniające objawy chorobowe takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, jak również skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: duszności, bezsenność, zaparcia oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby [Zawisza 2010].</p> <p>W badaniu <i>Lee 2019</i> każda z podskal kwestionariusza miała zakres od 0 do 100%, wysoki wynik reprezentował wyższy poziom odpowiedzi na leczenie. Wysoki wynik dla skali funkcjonalnej reprezentował wysoki poziom</p>	<p>Im niższe wartości wyniku kwestionariusza tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie [Schrezenmeier 2014].</p>

<sup>8</sup> ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale*- Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji ds. badań i leczenia raka w skali 30-punktowej

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>funkcjonowania, natomiast wysoki wynik dla skali objawowej reprezentował wysoki poziom występowania symptomów.</p> <p>Zmiana wyniku względem wartości początkowych oraz częstość występowania <math>\geq 10</math>-punktowej poprawy wyniku kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiły dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lee 2019</i>. Wynik początkowy kwestionariusza zdefiniowano jako ostatni dostępny wynik przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>W badaniu <i>Kulasekararaj 2019</i> wyniki uzyskane z kwestionariusza odzwierciedlały populację stabilnych chorych, a zmiany wyników w trakcie badania były podobne w obu grupach leczenia.</p>		
Przełom hemolityczny	<i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i>	<p>Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lee 2019</i> i <i>Kulasekararaj 2019</i>. Przełom hemolityczny zdefiniowano jako jeden nowy lub pogarszający się objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z hemolizą wewnątrznaczyniową obejmujący: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemię (stężenie hemoglobiny wynoszące 10 g/dL), duże znaczenia naczyniowe (zakrzepica, dysfagia, zaburzenia erekcji). Objaw ten musiał współwystępować ze stężeniem LDH wynoszącym <math>\geq 2 \times</math> GGN po uprzednim zmniejszeniu stężenia LDH do wartości <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN w czasie leczenia.</p>	Im wyższa częstość występowania przełomu hemolitycznego tym niższa skuteczność leczenia.	PNH jest spowodowana mutacją genu PIGA i utratą jego zdolności enzymatycznej, co prowadzi do podatności krwinek czerwonych na lizę za pośrednictwem dopełniacza. Skutkuje to niedokrwistością hemolityczną, a przebieg nasilonej hemolizy ma najczęściej postać przełomu hemolitycznego, dlatego punkt ten uznaje się za istotny klinicznie [Santagostino 2019].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stabilizacja stężenia hemoglobiny	Lee 2019 Kulasekararaj 2019	W badaniach Lee 2019 oraz Kulasekararaj 2019 stabilizacja stężenia hemoglobiny stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W badaniach oceniano częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny, które zdefiniowano jako stężenie nieprzekraczające wartości $\geq 2$ g/dl od momentu rozpoczęcia badania w przypadku braku transfuzji krwi.	Im wyższy częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny tym wyższa skuteczność leczenia.	Według autorów publikacja Lee 2019 analizowany parametr jest istotny klinicznie.
Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek	Lee 2019 Kulasekararaj 2019	Częstości występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019 i Kulasekararaj 2019.	Im niższa częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej analizowanego parametru, jednakże w związku z tym, że liczba przetoczonych jednostek krwi powiązana jest z uniknięciem transfuzji, w opinii analityków jest to istotny klinicznie parametr.
Duże zdarzenia naczyniowe	Lee 2019 Kulasekararaj 2019	Częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych, w tym zakrzepicy, stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019. W badaniu Kulasekararaj 2019 częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im niższa częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych tym wyższa skuteczność leczenia.	Duże zdarzenia naczyniowe ze szczególnym uwzględnieniem zakrzepicy są główną przyczyną zgonów wśród chorych na PNH [Piekaraska 2015].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kliniczna manifestacja PNH	<p><i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i></p>	<p>Kliniczne objawy manifestacji PNH obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenie;</li> <li>• ból brzucha;</li> <li>• duszność;</li> <li>• dysfagia;</li> <li>• ból w klatce piersiowej;</li> <li>• hemoglobinuria;</li> <li>• zaburzenia erekcji.</li> </ul> <p>Częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lee 2019</i> i <i>Kulasekararaj 2019</i>.</p>	<p>Im mniejsza częstość występowania klinicznej manifestacji PNH tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Wymienione parametry dotyczące objawów klinicznych PNH mają bardzo duży wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, np. na jakość życia chorych.</p> <p>Objawy te są nie tylko wyniszczające i niepokojące, ale także mogą być miernikiem przewidującym zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej i zgonu [Weitz 2013].</p>
Preferencje chorego odnośnie rodzaju terapii	<p><i>Kulasekararaj 2019</i> <i>(Peipert 2019)</i></p>	<p>Preferencje chorych co do wyboru rodzaju terapii (RAW vs EKU) badano przy użyciu 11-elementowego kwestionariusza PNH-PPQ, oceniającego m.in. częstość infuzji, przewidywalność terapii, wpływ na jakość życia, stopień kontroli objawów choroby.</p>	<p>Większa częstość wskazywania jednej z terapii jako preferowanej świadczy o jej przewadze w subiektywnej ocenie chorych.</p>	<p>Dobranie terapii zgodnej z preferencjami chorego zwiększa prawdopodobieństwo dostosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym wzmacnia skuteczność leczenia. [Hazelwood 2018]</p>
Profil bezpieczeństwa	<p><i>Lee 2019</i> <i>Kulasekararaj 2019</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>• 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>W badaniach monitorowano immunogenność, którą określano za pomocą obserwacji wytwarzania przeciwciał przeciwlekowych.</p> <p>Komisja ds. oceny bezpieczeństwa przeprowadziła monitorowanie bezpieczeństwa, a niezależny komitet ds. monitorowania danych wprowadził kontrolę zakażeń meningokokowych.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. <i>safety set</i> – populacja chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa) czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę badanego leku.</p>		

### 3.5.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA assesment report, ChPL Ultomiris®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2019];
- 1 publikację FDA [FDA 2018];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2019].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 w fazie rekrutacji uczestników i 4 badania trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

### 3.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.7);
- ze względu na zmianę terapii w ramieniu komparatora dla etapu przedłużonego badań nie wykonywano obliczeń dla porównania pomiędzy grupami.

### 3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Kulasekararaj 2019* i *Lee 2019* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6.

---

W obu badaniach błąd systematyczny wynikający z selekcji określono jako niski w odniesieniu do losowego przydziału chorych do grup i niejasny do określenia w stosunku do metody zastosowanej do utajnienia kodu randomizacji. W związku z brakiem zastosowania zaślepienia, błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych oceniono w badaniach jako wysoki. Należy mieć jednak na uwadze, iż część ocenianych punktów końcowych była obiektywna, przez co metodyka badań nie powinna mieć wpływu na uzyskane wyniki. W badaniach *Kulasekararaj 2019* i *Lee 2019* ryzyko błędu związanego z wykluczeniem czy z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania**  
**Kulasekararaj 2019 i Lee 2019**

Domena	Badanie Kulasekararaj 2019	Ocena ryzyka błędu	Badanie Lee 2019	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi.	Niskie ryzyko błędu.	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją do 6 grup w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi (0, 1-14, >14 jednostek koncentratu czerwonych krwinek w czasie roku przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku) i aktywność LDH podczas badań przesiewowych (1,5 do <3 x GGN lub ≥3 x GGN).	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi. Brak szczegółowych informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Randomizacja ze stratyfikacją do 6 grup w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi i aktywność LDH podczas badań przesiewowych. Brak szczegółowych informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie <i>Kulasekararaj 2019</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Lee 2019</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowej) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>9</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu

<sup>9</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania normalizacji stężenia LDH), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie normalizacji stężenia LDH parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 26 tygodni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 26 tygodni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

### **3.9. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza**

Ocenę skuteczności terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *Lee 2019* względem następujących punktów końcowych:

- uniknięcie przetoczeń;
- aktywność LDH;
- jakość życia;
- przełom hemolityczny;
- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
- przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- duże zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja PNH.

Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi w badaniu *Lee 2019* były: uniknięcie przetoczeń oraz hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, testowano hierarchicznie hipotezę *non-inferiority* dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (zmiana aktywności LDH, zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F, częstość występowania przełomu hemolitycznego i stabilizacji stężenia hemoglobiny). W przypadku potwierdzenia tej hipotezy, testowano hipotezę *superiority* dla

wybranych punktów końcowych w następującej kolejności: przełom hemolityczny, zmiana aktywności LDH, normalizacja aktywności LDH, zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F, stabilizacja stężenia hemoglobiny oraz uniknięcie przetoczeń.

W rozdziale uwzględniono także dane przedstawione w publikacji *Brodsky 2020* oraz *Hill 2019* dotyczące częstości występowania przełomów hemolitycznych. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* obejmujące:

- częstość występowania zmian stężenia LDH  $\geq 2x$  GGN;
- związek pomiędzy przełomem hemolitycznym a stężeniem białka C5;
- częstość występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjento-lat.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 3.9.1. Uniknięcie przetoczeń

Ocena częstości występowania uniknięcia przetoczeń razem z oceną normalizacji aktywności LDH stanowiła równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy.

Uniknięcie przetoczeń czerwonych krwinek odnotowano u 73,6% chorych z grupy badanej i 66,1% chorych z grupy kontrolnej, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14). Zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została zatem potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania uniknięcia przetoczeń**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania uniknięcia przetoczeń</b>							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	92 (73,6)	125	80 (66,1)	121	6,8 (-4,66; 18,14)	TAK* $p_{inf} < 0,0001^{**}$

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła -4,66%, czyli była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości  $p_{inf}$  określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*różnica w częstości występowania



## 3.9.2. Aktywność LDH

### 3.9.2.1. Normalizacja aktywności LDH

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *Lee 2019* były: uniknięcie przetoczeń oraz hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH.

Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie badanej 53,6%, a w grupie kontrolnej 49,4%. Skorygowany iloraz szans wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77). Zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanego skorygowanego OR była wyższa od wartości 0,39 wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 7.**  
**Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)**	Non- inferiority
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH***</b>							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	53,6 (45,9; 61,2)	125	49,4 (41,7; 57,0)	121	1,19 (0,80; 1,77)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanego OR wynosiła 0,80, czyli była wyższa od wartości 0,39 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartość OR była skorygowana; wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*ze względu na przedstawienie przez autorów badania wartości skorygowanych, odstąpiono od obliczeń własnych wartości „n”

### 3.9.2.2. Zmiana aktywności LDH

Zmiana aktywności LDH stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Lee 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany aktywności LDH względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła -0,83 (95% CI: -5,21; 3,56), a górna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była niższa od wartości 20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 8.**  
**Zmiana aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica średnich (95% CI)**	Non-inferiority
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana aktywności LDH względem początku badania [%]							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	-76,84 (-79,96; -73,73)	125	-76,02 (-79,20; -72,83)	121	-0,83 (-5,21; 3,56)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż górna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich wynosiła 3,56%, czyli była niższa od wartości 20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

### 3.9.2.3. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Jak wskazali autorzy badania *Lee 2019* średnia aktywność LDH uległa szybkiej redukcji i normalizacji po rozpoczęciu stosowania badanego leku, a normalizacja LDH utrzymywała się przez cały 26-tygodniowy okres leczenia. W 26. tygodniu badania obserwowano ją u ok. 49% chorych z grupy RAW i ok. 47% chorych z grupy EKU. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 9.**  
**Częstość występowania normalizacji aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH								
<i>Lee 2019</i>	26. tydz.	61 (48,8)	125	54 (44,6)	121	1,18 (0,72; 1,95)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.2.4. Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Był on o 5 dni (mediana) dłuższy u chorych z grupy EKU niż RAW.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 10.**  
**Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica median (95% CI)*	IS**
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pierwszego pojawienia się normalizacji aktywności LDH [dni]							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	24 (22; 29)	125	29 (24; 43)	121	-5 (b/d)	n/d

\*obliczenia własne

\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.3. Jakość życia

#### 3.9.3.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Lee 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 0,67 (95% CI: -1,21; 2,55), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -5,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 11.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica średnich (95% CI)**	<i>Non-inferiority</i>
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem początku badania							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	7,07 (5,55; 8,60)	125	6,40 (4,85; 7,96)	121	0,67 (-1,21; 2,55)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich wynosiła -1,21, czyli była wyższa od wartości -5,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

#### 3.9.3.2. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena częstości występowania  $\geq 3$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W grupie RAW odnotowano

wyższy odsetek chorych z  $\geq 3$ -punktową poprawą wyniku w kwestionariuszu FACIT-F (61,6%) niż w grupie EKU (58,7%). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 12.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania <math>\geq 3</math>-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F</b>								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	77 (61,6)	125	71 (58,7)	121	1,13 (0,68; 1,88)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.3.3. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Ocena zmiany wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem początku badania stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W obu grupach zaobserwowano podobną poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla wszystkich trzech ocenianych domen (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 13.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem początku badania</b>								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Ogólny stan zdrowia	13,2 (21,4)	124	12,9 (21,8)	118	0,30 (-5,15; 5,75)	n/d
		Funkcjonowanie fizyczne	13,2 (15,7)	125	11,5 (17,6)	119	1,70 (-2,49; 5,89)	n/d
		Zmęczenie	-20,2 (24,5)	125	-18,6 (24,5)	119	-1,60 (-7,75; 4,55)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.3.4. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Ocena częstości występowania  $\geq 10$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku każdej z ocenianych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie RAW odnotowano wyższy odsetek chorych z  $\geq 10$ -punktową poprawą wyniku niż w grupie EKU, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 14.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania <math>\geq 10</math>-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Ogólny stan zdrowia	64 (51,2)	125	55 (45,5)	121	1,26 (0,76; 2,08)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d
		Funkcjonowanie fizyczne	60 (48,0)	125	53 (43,8)	121	1,18 (0,72; 1,96)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d
		Zmęczenie	92 (73,6)	125	77 (63,6)	121	1,59 (0,93; 2,74)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.4. Przełom hemolityczny

Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny tego punktu końcowego. Różnica między grupami wynosiła -6,7 (95% CI: -14,21; 0,18), a górna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była niższa od wartości 20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Analiza częstości występowania przełomu hemolitycznego była pierwszym punktem końcowym uwzględnionym w hierarchicznym testowaniu hipotezy *superiority*. P-wartość dla różnicy między grupami wynosiła  $p < 0,06$ , a więc nie osiągnięto progu istotności statystycznej dla hipotezy *superiority* ( $p < 0,05$ ), przez co nie przeprowadzono dalszych analiz dla hipotezy *superiority* dla pozostałych punktów końcowych.

W trakcie etapu przedłużonego badania (od 27. do 52. tygodnia) odsetek chorych leczonych rawulizumabem doświadczających przełomu hemolitycznego był stabilny i porównywalny z odsetkiem obliczonym dla pierwszego etapu badania. W grupie, która w pierwszym etapie badania przyjmowała ekulizumab, odsetek chorych doświadczających BTH zmalał po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania przełomu hemolitycznego**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		Różnica <sup>^</sup> (95% CI) <sup>**</sup>	Non-inferiority	IS <sup>***</sup>
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania przełomu hemolitycznego</b>								
Lee 2019	26 tyg.	5 (4,0)	125	13 (10,7) <sup>^^</sup>	121	-6,7 (-14,21; 0,18)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001 <sup>**</sup>	NIE p<0,06 <sup>**</sup>
Lee 2019 (Hill 2019)	27-52 tyg.	4 (3,2) <sup>#</sup>	124	2 (1,7) <sup>##</sup>	119	n/d <sup>§</sup>		

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż górna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła 0,18%, czyli była niższa od wartości 20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*; ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego była pierwszym punktem końcowym uwzględnionym w hierarchicznym testowaniu hipotezy *superiority*; ponieważ nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi RAW nad EKU (p<0,06), odstąpiono od dalszego hierarchicznego testowania hipotezy *superiority* dla pozostałych punktów końcowych

<sup>\*\*</sup>wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

<sup>\*\*\*</sup>IS określona na podstawie p-wartości

<sup>^</sup>różnica w częstości występowania

<sup>^^</sup>spośród 13 chorych, 2 chorych doświadczyło 2 epizodów BTH, łącznie odnotowano 15 przypadków BTH

<sup>#</sup>u chorych z grupy przyjmującej rawulizumab przez cały okres badania odnotowano w sumie 5 przypadków BTH u 4 chorych, z czego żaden nie był związany ze stężeniem wolnego C5 ≥0,5 µg/ml. Jedno zdarzenie było związane z infekcją, 4 nie były związane ani z infekcją, ani ze stężeniem wolnego C5 ≥0,5 µg/ml

<sup>##</sup>żadne z odnotowanych zdarzeń nie było związane ze stężeniem C5 ≥0,5 µg/ml. Jeden epizod BTH był związany z infekcją, jeden nie był związany ani z infekcją, ani ze stężeniem wolnego C5 ≥0,5 µg/ml

<sup>§</sup>dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

Przełom hemolityczny zaliczano do jednej z trzech kategorii:

- związany z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu – definiowany jako zbieżny w czasie z wystąpieniem stężenia wolnego C5 ≥0,5 µg/ml;
- związany ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CAC, ang. *complement-amplifying condition-related*) – definiowany jako zbieżny w czasie ze zdarzeniem wzmagającym aktywność układu dopełniacza (np. infekcja, uraz, ciąża);
- niezwiązany ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 16.**  
**Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS**
		n (%)	N <sup>^</sup>	n (%)	N <sup>^</sup>			
<b>Liczba epizodów BTH związanych z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	0 (0,0)	5	7 (46,6)*	15	0,14 (0,02; 1,13)	-0,47 (-0,80; -0,14)	n/d
<b>Liczba epizodów BTH związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs)</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	4 (80,0)	5	4 (26,7)	15	11,0 (0,93; 130,32)	0,53 (0,12; 0,95)	n/d
<b>Liczba epizodów BTH niezwiązanych ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	1 (20,0)	5	4 (26,7)	15	0,69 (0,06; 8,15)	-0,07 (-0,48; 0,35)	n/d

\*dwóch chorych z niekompletną inhibicją białka C5 przechodziło w tym samym czasie infekcję

\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

<sup>^</sup>chorzy, u których wystąpił przełom hemolityczny

Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjento-lat przedstawiona w pracy *Brodsky 2020* wykazała, że BTH występują trzykrotnie rzadziej wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy chorych stosujących ekulizumab. W grupie EKU liczbę BTH w trakcie 100 pacjento-lat oszacowano na 21,5 (95% CI: 8,9; 51,7), natomiast w grupie RAW wartość ta wyniosła 6,8 (95% CI: 2,2; 21,5).

Czas do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego, niezależnie od jego przyczyny był statystycznie istotnie niższy w grupie leczonej rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab – HR=0,36 (95% CI: 0,13; 1,0), p=0,049. Prawdopodobieństwo zajęcia przełomu hemolitycznego wywołanego niewystarczającą inhibicją białka C5 skorygowane o ryzyko BTH spowodowanego przez CACs lub przyczyny niezwiązane ani z CACs ani z niewystarczającą inhibicją C5, również okazało się statystycznie istotnie niższe w grupie RAW w porównaniu z EKU (HR=0, p<0,001). Analogiczną analizę przeprowadzono dla oceny ryzyka wystąpienia BTH wywołanego przez niewystarczającą inhibicję białka C5 lub przyczyny niezwiązane ani z CACs ani ze zbyt wysokim stężeniem C5. Ryzyko zostało skorygowane o prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu BTH powiązanego z CACs. Otrzymane wyniki wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia przełomu hemolitycznego z opisanych powyżej przyczyn wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do osób stosujących ekulizumab (HR=0,10, 95% CI: 0,01; 0,81, p=0,031).

### 3.9.4.1. Zmiany stężenia LDH $\geq$ 2x GGN

Niezależna od hierarchicznego testowania istotności przeprowadzonego w badaniu głównym analiza częstości występowania stężenia LDH  $\geq$  2x GGN po wcześniejszej jego normalizacji (poniżej 1,5x GGN), bez związku z objawami hemolizy wykazała, że rawulizumab skuteczniej niż ekulizumab ogranicza częstość występowania stężenia LDH przekraczającego dwukrotnie górną granicę normy. Różnica między grupami wyniosła -11,7% (95% CI: -20,7; -27,7), różnica była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania stężenia LDH  $\geq$  2x GGN**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica <sup>**</sup> , <sup>***</sup> (95% CI)	IS <sup>***</sup>
		n* (%)	N	n* (%)	N		
<b>Stężenie LDH <math>\geq</math> 2x GGN</b>							
<i>Lee 2019 (Brotsky 2020)</i>	26 tyg.	11 (8,8)	125	25 (20,7)	121	-11,7 (-20,7; -2,7)	TAK (p=0,012)

\*wartość n obliczono na podstawie wartości procentowej przedstawionej w pracy *Brotsky 2020*

\*\*różnica w częstości występowania

\*\*\*wartości podane przez autorów badania

### 3.9.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny

Ocena częstości występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Lee 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny tego punktu końcowego. Różnica między grupami wynosiła 2,9 (95% CI: -8,80; 14,64), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.



**Tabela 18.**
**Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny**

Badanie	OBS	RAWj		EKU		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny</b>							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	85 (68,0)	125	78 (64,5)	121	2,9 (-8,80; 14,64)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła -8,80%, czyli była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*różnica w częstości występowania

### 3.9.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek

#### 3.9.6.1. Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek

Ocena częstości występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Była ona zbliżona w grupie RAW (25,6%) i EKU (33,1%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 19.**
**Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek</b>								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.*	32 (25,6)	125	40 (33,1)	121	0,70 (0,40; 1,21)	-0,07 (-0,19; 0,04)	n/d

\*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

#### 3.9.6.2. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek

Ocena liczby przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Średnia liczba przetoczonych jednostek krwi w grupie RAW wynosiła 4,8 natomiast w grupie EKU 5,6. Nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.



Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 20.**

**Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek**

Badanie	OBS	RAW		EKU		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek							
Lee 2019	26 tyg.*	4,8 (5,1)	125	5,6 (5,9)	121	-0,80 (-2,18; 0,58)	n/d

\*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.7. Duże zdarzenia naczyniowe

Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Zdarzenia te wystąpiły u 2 (1,6%) chorych w grupie badanej i 1 (0,8%) chorego z grupy kontrolnej, a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS***
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych								
Lee 2019	26 tyg.	2 (1,6)*	125	1 (0,8)**	121	1,95 (0,17; 21,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d

\*u 1 chorej, która przyjmowała jednocześnie doustne leki antykoncepcyjne, wystąpiła zakrzepica żył głębokich podudzi; u kolejnego chorego stwierdzono w wywiadzie ból i obrzęk podudzi i przyjmował on doustny antykoagulant, którego stosowanie przerwano po rozpoczęciu stosowania badanego leku

\*\*u chorego ze stwierdzoną niedokrwistością aplastyczną w wywiadzie odnotowano zakrzepicę żył krezkowych ze współistniejącym neutropenicznym zapaleniem jelita grubego

\*\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.9.8. Kliniczna manifestacja PNH

Ocena częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku chorych z obu grup odnotowano zmniejszenie częstości występowania objawów PNH, takich jak zmęczenie, ból brzucha,

duszność, dysfagia, ból w klatce piersiowej, hemoglobinuria czy zaburzenia erekcji. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH</b>									
Lee 2019	0 tyg	Zmęczenie	80 (64,0)	125	76 (63,9)	119	1,01 (0,60; 1,70)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d
	26 tyg		36 (28,8)		36 (30,3)		0,93 (0,54; 1,62)	-0,01 (-0,13; 0,10)	n/d
	0 tyg	Duszność	42 (33,6)	125	38 (31,9)	119	1,08 (0,63; 1,84)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d
	26 tyg		18 (14,4)		17 (14,3)		1,01 (0,49; 2,07)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d
	0 tyg	Hemoglobinuria	71 (56,8)	125	56 (47,5)	118	1,46 (0,88; 2,41)	0,09 (-0,03; 0,22)	n/d
	26 tyg		13 (10,4)		11 (9,3)		1,13 (0,48; 2,63)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d
	0 tyg	Zaburzenia erekcji	16 (12,8)	65	21 (17,6)	68	0,73 (0,34; 1,57)	-0,06 (-0,21; 0,09)	n/d
	26 tyg		10 (15,4)		5 (7,4)		2,29 (0,74; 7,11)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d
	0 tyg	Ból brzucha	17 (13,6)	125	15 (12,6)	119	1,09 (0,52; 2,30)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d
	26 tyg		6 (4,8)		6 (5,0)		0,95 (0,30; 3,03)	-0,00 (-0,06; 0,05)	n/d
	0 tyg	Ból w klatce piersiowej	5 (4,0)	125	17 (14,3)	119	0,25 (0,09; 0,70)	-0,10 (-0,17; -0,03)	n/d
	26 tyg		3 (2,4)		7 (5,9)		0,39 (0,10; 1,56)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d
	0 tyg	Dysfagia	13 (10,4)	125	16 (13,4)	119	0,75 (0,34; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d
	26 tyg		3 (2,4)		1 (0,8)		2,90 (0,30; 28,29)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza

Ocenę skuteczności terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *Kulasekararaj 2019* względem następujących punktów końcowych:

- aktywność LDH;
- przełom hemolityczny;
- jakość życia;
- uniknięcie przetoczeń;
- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
- przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- duże zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja PNH.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była hemoliza mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Dla tego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia tej hipotezy testowano hierarchicznie hipotezę *non-inferiority* dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (odsetek chorych z przełomem hemolitycznym, zmiana jakości życia wg kwestionariusza FACIT-F, uniknięcie przetoczeń oraz odsetek chorych ze stabilizacją stężenia hemoglobiny). W przypadku jej potwierdzenia, testowano hipotezę *superiority* dla wybranych punktów końcowych w ramach zamkniętej procedury testowania, w następującej kolejności: procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania, zmiana jakości życia wg. kwestionariusza FACIT-F, odsetek chorych z przełomem hemolitycznym i ze stabilizacją stężenia hemoglobiny oraz uniknięcie przetoczeń. Jeżeli dla któregoś z kolejno ocenianych punktów końcowych nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority* lub *superiority*, wówczas zatrzymywano dalsze testowanie hipotez.

W analizie uwzględniono również wyniki z fazy przedłużonej badania klinicznego, przedstawione w publikacji *Kulasekararaj 2019a*.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była hemoliza mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w fazie przedłużonej badania to:

- przełom hemolityczny;
- jakość życia;
- uniknięcie przetoczeń;
- stabilizacja stężenia hemoglobiny.

W rozdziale uwzględniono także dane przedstawione w publikacjach *Brodsky 2020* oraz *Hill 2019* dotyczące częstości występowania przełomów hemolitycznych. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* obejmujące:

- częstość występowania zmian stężenia LDH  $\geq 2x$  GGN;
- związek pomiędzy przełomem hemolitycznym a stężeniem białka C5;
- częstość występowania przełomów hemolitycznych w trakcie 100 pacjento-lat.

W analizie przedstawiono również rezultaty badania preferencji chorych odnośnie wyboru pomiędzy rawulizumabem a ekulizumabem jako pożądanym rodzajem terapii, przedstawione w pracy *Peipert 2019*.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 3.10.1. Aktywność LDH

#### 3.10.1.1. Zmiana aktywności LDH

Hemoliza mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Ocena tego punktu końcowego wykazała, iż rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu. Różnica średnich wynosiła 9,21 (95% CI: -0,42; 18,84) a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Ponieważ hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona zarówno dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i wszystkich czterech kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej), przeprowadzono testowanie hipotezy *superiority* dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania. Biorąc pod uwagę, iż nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami ( $p=0,058$ ), nie przeprowadzono dalszego hierarchicznego testowania hipotezy *superiority*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 23.**  
**Zmiana aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica średnich (95% CI)**	Non- inferiority	IS***
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N			
Zmiana aktywności LDH względem początku badania [%]								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	-0,82 (-7,8; 6,1)	97	8,39 (1,5; 15,3)	98	9,21 (-0,42; 18,84)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0006**	NIE p=0,058**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich wynosiła -0,42%, czyli była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*; ocena zmiany aktywności LDH była pierwszym punktem końcowym uwzględnionym w hierarchicznym testowaniu hipotezy *superiority*; ponieważ nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi RAW nad EKU (p=0,058), odstąpiono od dalszego hierarchicznego testowania hipotezy *superiority* dla pozostałych punktów końcowych

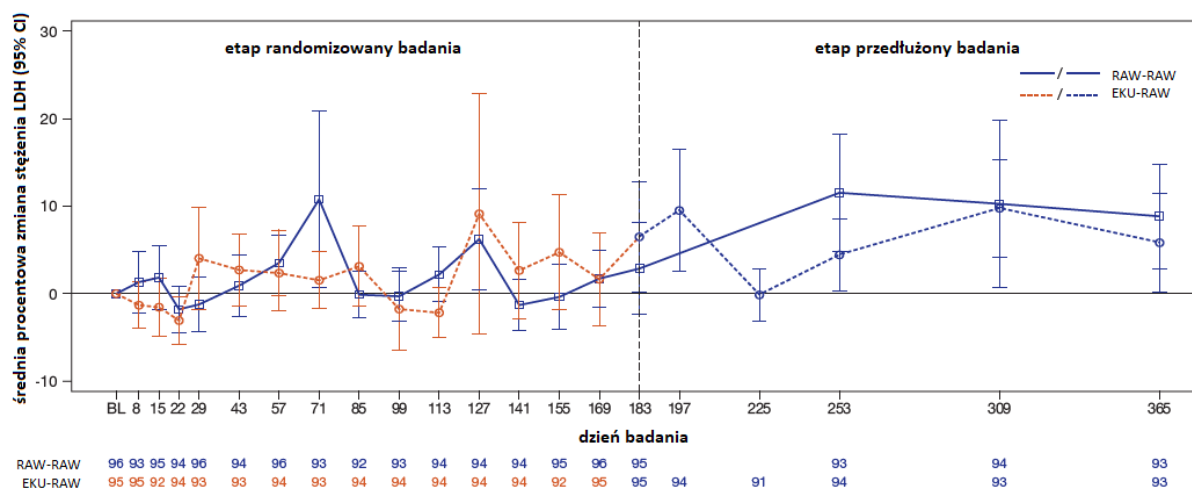
\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*IS określona na podstawie p-wartości

Dane prezentowane w pracy *Kulasekararaj 2019a* wskazują, że procentowa zmiana stężenia LDH względem wartości początkowej była trwała, wyniki w etapie przedłużonym były zbliżone do wyników z 26-go tygodnia badania.

W 52. tygodniu badania średnia wartość stężenia LDH wzrosła w porównaniu do wartości bazowej o 8,8% (SD, 29%) w grupie RAW-RAW i o 5,8% (SD, 27%) w grupie EKU-RAW.

**Rysunek 2.**  
**Średnia procentowa zmiana stężenia LDH (na podstawie *Kulasekararaj 2019a*)**



### 3.10.1.2. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Jak wskazali autorzy badania *Kulasekararaj 2019* odsetek chorych

z normalizacją LDH utrzymywał się na stałym poziomie w czasie trwania badania, podobnie jak stężenie LDH, które pozostawało w zakresach normy w czasie 26 tygodni badania. W 26. tygodniu badania obserwowano ją u ok. 66% chorych z grupy RAW i ok. 59% chorych z grupy EKU. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania normalizacji aktywności LDH**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania normalizacji aktywności LDH</b>								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	64 (66,0)	97	58 (59,2)	98	1,34 (0,75; 2,39)	0,07 (-0,07; 0,20)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.2. Przełom hemolityczny

Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny tego punktu końcowego. Różnica między grupami wynosiła 5,1 (95% CI: -8,9; 19,0), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Występowanie przełomów hemolitycznych raportowano także w przedłużonej fazie badania. Częstość występowania BTH w grupie leczonej rawulizumabem była niska i stabilna w trakcie całego okresu obserwacji.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania przełomu hemolitycznego**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		Różnica** *** (95% CI)	<i>Non-inferiority</i>
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania przełomu hemolitycznego</b>							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	97	5 (5,1)^	98	5,1 (-8,89; 18,99)	TAK* p <sub>int</sub> <0,0004**
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.	3 (3,1)^^	96	1 (1,1)#	95	n/d###	

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła -8,9%, czyli była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości  $p_{inf}$  określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*różnica w częstości występowania

^spośród 5 chorych u 4 odnotowano po 1 zdarzeniu, a u 1 chorego wystąpiły 3 zdarzenia, przy czym ostatnie z nich doprowadziło do hospitalizacji i przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia. Łącznie odnotowano wystąpienie 7 epizodów BTH

^^2 zdarzenia były związane z infekcją, 1 nie było powiązane ani z infekcją, ani z niekompletnym hamowaniem hemolizy

#wystąpienie BTH było związane z infekcją

## dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

**Tabela 26.**  
**Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Liczba epizodów BTH związanych z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu</b>								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	0	0	4*	7	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
<b>Liczba epizodów BTH związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs)</b>								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	0	0	2	7	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
<b>Liczba epizodów BTH niezwiązanych ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs</b>								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	0	0	1	7	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d

\*jeden z chorych z niekompletną inhibicją białka C5 przechodził w tym samym czasie infekcję

Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjento-lat (obliczona na podstawie danych z pierwszego etapu badania), przedstawiona w pracy *Brodsky 2020* wykazała, że wśród chorych leczonych ekulizumabem można spodziewać się 19,9 (95% CI: 7,2; 54,9) przypadków BTH w trakcie 100 pacjento-lat. Wartości tej nie dało się obliczyć dla grupy stosującej rawulizumab, ponieważ nie zaobserwowano w niej ani jednego przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego.

Wartość wskaźnika HR obliczonego dla szacowanego czasu do wystąpienia pierwszego epizodu przełomu hemolitycznego wyniosła 0 ze względu na brak zdarzeń w grupie stosującej rawulizumab.



### 3.10.2.1. Zmiany stężenia LDH $\geq$ 2x GGN

Wykazano, że rawulizumab skuteczniej niż ekulizumab ogranicza częstość występowania stężenia LDH przekraczającego dwukrotnie górną granicę normy. Różnica między grupami wyniosła -11,2% (95% CI: -20,3; -2,4). Różnica była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania stężenia LDH  $\geq$  2x GGN**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica** (95% CI)***	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N		
<b>Stężenie LDH <math>\geq</math> 2x GGN</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2020)</i>	26 tyg.	5 (5,2)	97	16 (16,3)	98	-11,2 (-20,3; -2,4)	TAK (p=0,015)

\*wartość n obliczono na podstawie wartości procentowej przedstawionej w pracy *Brodsky 2020*

\*\*różnica w częstości występowania

\*\*\*wartości podane przez autorów badania

### 3.10.3. Jakość życia

#### 3.10.3.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 1,47 (95% CI: -0,21; 3,015), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 28.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica średnich (95% CI)**	Non- inferiority
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem początku badania</b>							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	2,01 (0,6; 3,4)	97	0,54 (-0,8; 1,9)	98	1,47 (-0,21; 3,15)	TAK* p <sub>inf</sub> <0,0001**

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich wynosiła -0,2, czyli była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości p<sub>inf</sub> określono w ramach analizy *post-hoc*)

### 3.10.3.2. Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F

**Tabela 29.**  
**Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		Różnica (95% CI)	IS**
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
<b>Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	0 tyg.	42,5 (2,0)	97	40,9 (1,9)	98	1,60 (1,05; 2,15)	n/d
	26 tyg.	44,1 (1,8)		41,5 (2,1)		2,60 (2,05; 3,15)	n/d
	52 tyg.	43,3 (1,9)	96	40,7 (2,2)	95	2,60 (2,02; 3,18)	n/d

\*dane odczytane z wykresu

\*\* nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.3.3. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena częstości występowania  $\geq 3$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W obu grupach odnotowano zbliżony odsetek chorych z  $\geq 3$ -punktową poprawą wyniku w kwestionariuszu FACIT-F – 37,1% w grupie RAW i 33,7% w grupie EKU. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania <math>\geq 3</math>-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F</b>								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	36 (37,1)	97	33 (33,7)	98	1,08 (0,62; 1,88)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.3.4. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Ocena zmiany wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem początku badania stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W obu grupach zaobserwowano podobną poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla wszystkich trzech ocenianych domen (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 31.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem początku badania</b>								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ogólny stan zdrowia	1,15 (16,509)	97	-1,93 (15,341)	98	3,08 (-1,39; 7,55)	n/d
		Funkcjonowanie fizyczne	3,26 (8,705)	97	1,20 (8,890)	98	2,06 (-0,41; 4,53)	n/d
		Zmęczenie	-4,97 (17,260)	97	-0,71 (15,271)	98	-4,26 (-8,84; 0,32)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.3.5. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Ocena częstości występowania  $\geq 10$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku każdej z ocenianych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie RAW odnotowano wyższy odsetek chorych z  $\geq 10$ -punktową poprawą wyniku niż w grupie EKU, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania <math>\geq 10</math>-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ogólny stan zdrowia	18 (18,6)	97	14 (14,3)	98	1,37 (0,64; 2,93)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d
		Funkcjonowanie fizyczne	21 (21,6)	97	12 (12,2)	98	1,98 (0,91; 4,29)	0,09 (-0,01; 0,20)	n/d
		Zmęczenie	41 (42,3)	97	31 (31,6)	98	1,58 (0,88; 2,84)	0,11 (-0,03; 0,24)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.4. Uniknięcie przetoczeń

Ocena częstości występowania uniknięcia przetoczeń stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Uniknięcie przetoczeń czerwonych krwinek odnotowano u 87,6% chorych z grupy badanej i 82,7% chorych z grupy kontrolnej, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 5,5 (95% CI: -4,27; 15,68). Zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została zatem potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Częstość uniknięcia przetoczeń była wysoka i stabilna w okresie przedłużonym badania (od 27. do 52. tygodnia).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania uniknięcia przetoczeń**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		Różnica*** (95% CI)**	<i>Non-inferiority</i>
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania uniknięcia przetoczeń</b>							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	85 (87,6)	97	81 (82,7)	98	5,5 (-4,27; 15,68)	TAK* $p_{\text{inf}} < 0,0001^{**}$

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	26-52 tyg.	78 (81,2)	96	77 (81,1)	95	n/d^	

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła -4,3%, czyli była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości  $p_{inf}$  określono w ramach analizy *post-hoc*)

\*\*\*różnica w częstości występowania

^dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

### 3.10.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny

Ocena częstości występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny tego punktu końcowego. Różnica między grupami wynosiła 1,4 (95% CI: -10,41; 13,31), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Odsetek chorych, u których osiągnięto stabilizację poziomu hemoglobiny osiągnął w etapie przedłużonym badania 81% dla obu grup chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny</b>							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	74 (76,3)	97	74 (75,5)	98	1,4 (-10,41; 13,31)	TAK* $p_{inf} < 0,0005^{**}$
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	26-52 tyg.	78 (81,2)	96	77 (81,2)	95	n/d^	

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami wynosiła -10,4%, czyli była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*wartości podane przez autorów badania (wartości  $p_{inf}$  określono w ramach analizy *post-hoc*) dla pierwszego etapu badania

\*\*\*różnica w częstości występowania

^dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

### 3.10.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek

Ocena liczby przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Średnie były podobne w grupie RAW (4,3) i EKU (3,4). Nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**

#### Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek

Badanie	OBS	RAW		EKU		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.*	4,3 (4,76)	97	3,4 (3,01)	98	0,90 (-0,22; 2,02)	n/d

\*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

\*\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.7. Duże zdarzenia naczyniowe

Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. U żadnego z chorych z grupy RAW i EKU nie odnotowano dużych zdarzeń naczyniowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**

#### Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.8. Kliniczna manifestacja PNH

Ocena częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku chorych z obu grup odnotowano poprawę objawów PNH, takich jak zmęczenie, ból brzucha, duszność, dysfagia, ból w klatce

piersiowej, hemoglobinuria czy zaburzenia erekcji. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, za wyjątkiem duszności, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH</b>									
<b>Kulasekararaj 2019</b>	0 tyg.	Zmęczenie	29 (30,2)	96	38 (40,0)	95	0,65 (0,36; 1,18)	-0,10 (-0,23; 0,04)	n/d
	26 tyg.		42 (43,8)		36 (37,9)		1,27 (0,71; 2,27)	0,06 (-0,08; 0,20)	n/d
	0 tyg.	Hemoglobinuria	4 (4,2)	96	7 (7,4)	95	0,55 (0,15; 1,93)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d
	26 tyg.		8 (8,3)		9 (9,5)		0,87 (0,32; 2,36)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d
	0 tyg.	Duszność	6 (6,3)	96	10 (10,5)	95	0,57 (0,20; 1,63)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d
	26 tyg.		6 (6,3)		17 (17,9)		0,31 (0,11; 0,81)	-0,12 (-0,21; -0,03)	n/d
	0 tyg.	Zaburzenia erekcji	5 (10,0)	50	7 (14,6)	48	0,65 (0,19; 2,21)	-0,05 (-0,18; 0,08)	n/d
	26 tyg.		6 (12,0)		6 (12,5)		0,95 (0,29; 3,19)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d
	0 tyg.	Ból brzucha	5 (5,2)	96	6 (6,3)	95	0,82 (0,24; 2,77)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d
	26 tyg.		5 (5,2)		12 (12,6)		0,38 (0,13; 1,12)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d
	0 tyg.	Dysfagia	2 (2,1)	96	2 (2,1)	95	0,99 (0,14; 7,17)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d
	26 tyg.		5 (5,2)		5 (5,2)		0,99 (0,28; 3,53)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d
	0 tyg.	Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,00; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d
	26 tyg.		2 (2,1)		5 (5,2)		0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d

\*nie interpretowano istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy *superiority* dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych

### 3.10.9. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii

Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) chorych, w porównaniu do 7% chorych, którzy nie mieli zdania (n=6) lub preferowali ekulizumab (n=1). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 38.**  
**Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii**

Badanie (publikacja)	preferowany RAW		preferowany EKU lub brak preferencji		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość infuzji</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	93 (97,9)	95	2 (2,1)	95	2162,25 (298,26; 15675,14)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)
<b>Możliwość planowania aktywności**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	92 (97,9)	94	2 (2,1)	94	2139,00 (295,02; 15508,35)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)
<b>Jakość życia***</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	82 (88,2)	93	11 (11,8)	93	55,57 (22,82; 135,32)	0,76 (0,67; 0,86)	TAK (p<0,00001)
<b>Wygoda stosowanego leczenia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	81 (85,3)	95	14 (14,7)	95	33,47 (15,01; 74,67)	0,71 (0,60; 0,81)	TAK (p<0,00001)
<b>Skuteczność leku w okresach pomiędzy kolejnymi infuzjami**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	73 (77,7)	94	21 (22,3)	94	12,08 (6,08; 24,00)	0,55 (0,43; 0,67)	TAK (p<0,00001)
<b>Lęk związany z infuzją#</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	46 (48,4)	95	49 (51,6)	95	0,88 (0,50; 1,56)	-0,03 (-0,17; 0,11)	NIE
<b>Kontrola zmęczenia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	61 (64,2)	95	34 (35,8)	95	3,22 (1,78; 5,83)	0,28 (0,15; 0,42)	TAK (p<0,0001)
<b>Kontrola objawów choroby innych niż zmęczenie**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)5</i>	57 (60,6)	94	37 (39,4)	94	2,37 (1,32; 4,26)	0,21 (0,07; 0,35)	TAK (p=0,003)

Badanie (publikacja)	preferowany RAW		preferowany EKU lub brak preferencji		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem<sup>#</sup></b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	43 (45,3)	95	52 (54,7)	95	0,68 (0,39; 1,21)	-0,09 (-0,24; 0,05)	NIE
<b>Preferowana terapia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2019)</i>	88 (92,6)	95	7 (7,4)	95	158,04 (53,21; 469,36)	0,85 (0,78; 0,93)	TAK (p<0,00001)

\*preferencja definiowana jako „silna” bądź „w pewnym stopniu”

\*\*brak 1 odpowiedzi

\*\*\*brak 2 odpowiedzi

<sup>#</sup>działania niepożądane związane z leczeniem oraz lęk związany z infuzją nie zostały uznane przez chorych za istotne czynniki decydujące o wyborze preferowanej terapii



### 3.11. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza

Analizę bezpieczeństwa terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *Lee 2019* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.11.1. Zgony

W badaniu zgon odnotowano jedynie u 1 (0,8%) chorego z grupy EKU. Różnica między grupą badaną a kontrolną nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	125	1 (0,8)*	121	0,13 (0,00; 6,00)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

\*przyczyną zgonu był nowotwór płuc (niezwiązany z leczeniem) podczas etapu przedłużonego badania

#### 3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,8% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych

---

chorych, za wyjątkiem gorączki, którą zaobserwowano u 2 (1,7%) chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (8,8)	125	9 (7,4)	121	1,20 (0,48; 3,01)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Leptospiroza	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zakażenie ogólnoustrojowe	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ropień kończyny	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zakażenie	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Mięśniak gładki macicy	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Gruzołakorak jelita grubego	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Gruzołakorak płuca	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Neutropenia	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Niedokrwistość	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Niedokrwistość aplastyczna	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Trombocytopenia	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Neutropeniczne zapalenie jelita grubego	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		PNH	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Niewydolność lewej komory serca	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Niedrożność jelit	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Kolka nerkowa	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Gorączka	1 (0,8)	125	2 (1,7)	121	0,48 (0,04; 5,36)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>									
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	Skaleczenie	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

### 3.11.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 88% chorych z grupy RAW i 86,8% chorych z grupy EKU. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu grupach należał ból głowy (36% w grupie RAW vs ok. 33% w grupie EKU). U chorych z grupy badanej często obserwowano także zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 10%), zapalenie jamy nosowej i gardła oraz nudności (ok. 9%), a w grupie kontrolnej zapalenie jamy nosowej i gardła (ok. 15%) oraz gorączkę (ok. 11%). Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń.

W żadnej z grup nie odnotowano zakażeń meningokokowych, *Aspergillus* czy posocznicy.

Immunogenność była niska w obu grupach. Miana przeciwciał były niskie ( $\leq 1$ ) i nie były one neutralizujące, nie miały one widocznego wpływu na farmakokinetykę/farmakodynamikę lub bezpieczeństwo analizowanych leków.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	110 (88,0)	125	105 (86,8)	121	1,12 (0,53; 2,37)	0,01 (-0,07; 0,10)	NIE	
		Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (10,4)	125	7 (5,8)	121	1,89 (0,73; 4,91)	0,05 (-0,02; 0,11)	NIE	
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (7,2)	125	10 (8,3)	121	0,86 (0,34; 2,20)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE	
		Posocznica	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
		Zakażenie <i>Aspergillus</i>	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
		Zakażenia meningokokowe	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Hipokalemia	6 (4,8)	125	6 (5,0)	121	0,97 (0,30; 3,08)	-0,00 (-0,06; 0,05)	NIE	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Bezsennaść	2 (1,6)	125	6 (5,0)	121	0,31 (0,06; 1,58)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Ból głowy	45 (36,0)	125	40 (33,1)	121	1,14 (0,67; 1,93)	0,03 (-0,09; 0,15)	NIE	
		Zawroty głowy	9 (7,2)	125	7 (5,8)	121	1,26 (0,46; 3,51)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
Lee 2019	26 tyg.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	11 (8,8)	125	18 (14,9)	121	0,55 (0,25; 1,22)	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE	
		Ból jamy ustnej i gardła	8 (6,4)	125	6 (5,0)	121	1,31 (0,44; 3,90)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Kaszel	4 (3,2)	125	8 (6,6)	121	0,47 (0,14; 1,59)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Nudności	11 (8,8)	125	10 (8,3)	121	1,07 (0,44; 2,62)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
		Biegunka	10 (8,0)	125	5 (4,1)	121	2,02 (0,67; 6,09)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Ból brzucha	7 (5,6)	125	7 (5,8)	121	0,97 (0,33; 2,84)	-0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		Niestrawność	4 (3,2)	125	6 (5,0)	121	0,63 (0,17; 2,30)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Ból stawów	8 (6,4)	125	8 (6,6)	121	0,97 (0,35; 2,66)	-0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		Ból w kończynie	9 (7,2)	125	7 (5,8)	121	1,26 (0,46; 3,51)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		Ból mięśni	7 (5,6)	125	9 (7,4)	121	0,74 (0,27; 2,05)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
		Ból pleców	7 (5,6)	125	6 (5,0)	121	1,14 (0,37; 3,49)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Gorączka	6 (4,8)	125	13 (10,7)	121	0,42 (0,15; 1,14)	-0,06 (-0,13; 0,01)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (TEAE)	1 (0,8)	125	1 (0,8)	121	0,97 (0,06; 15,65)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

### **3.11.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano ogółem u 14% chorych z grupy RAW i 12% chorych z grupy EKU. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie RAW był alergiczny nieżyt nosa (4% chorych) oraz nadwrażliwość i wysypka w grupie EKU (2% chorych). Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 42.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)**	N			
<b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem	18 (14,4)	125	15 (12,4)	121	1,19 (0,57; 2,48)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
<b>Obrzęk naczynioworuchowy</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Pokrzywka	2 (1,6)	125	0 (0,0)	121	7,21 (0,45; 116,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		Obrzęk dziąseł	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Niewydolność lewej komory serca	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Palpitacje	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Alergiczny nieżyt nosa	4 (3,2)	125	1 (0,8)	121	3,97 (0,44; 36,01)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
		Wysypka	2 (1,6)		3 (2,5)		0,64 (0,10; 3,90)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
		Wysypka ze świądem	2 (1,6)		0 (0,0)		7,21 (0,45; 116,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		Zapalenie skóry	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Alergiczne zapalenie skóry	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Reakcja związana z infuzją	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Atopowe zapalenie skóry	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Egzema	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Nadwrażliwość	0 (0,0)		3 (2,5)		0,13 (0,01; 1,25)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE
Wysypka rumieniowa	0 (0,0)	1 (0,8)	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)**	N			
		Wysypka plamisto-grudkowa	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Inne ciężkie infekcje</b>									
Lee 2019	26 tyg.	Leptospiroza	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Infekcje układowe	1 (0,8)		0 (0,0)		7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ropień kończyny	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zapalenie tkanki podskórnej	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Infekcja	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Grypa	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Zapalenie dolnych dróg oddechowych	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)		1 (0,8)		0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,8)	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE				

\*wartości n podane w publikacji wynoszą 17 (13,6) dla grupy RAW i 13 (10,7) dla grupy EKU

### 3.12. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza

Analizę bezpieczeństwa terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio leczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *Kulasekararaj 2019* oraz danych dla okresu przedłużonego (*Kulasekararaj 2019a*) względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.12.1. Zgony

W badaniu *Kulasekararaj 2019* ani w części przedłużonej (*Kulasekararaj 2019a*) nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	26-52 tyg.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		

\*dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

---

### **3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4,1% chorych z grupy badanej i 8,2% chorych z grupy kontrolnej. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, za wyjątkiem gorączki i hemolizy, które zaobserwowano odpowiednio u 3 (3,1%) i 2 (2,0%) chorych z grupy EKU. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W etapie przedłużonym badania ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,3% chorych z grupy RAW-RAW i u 5,3% chorych z grupy RAW-EKU.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (4,1)	97	8 (8,2)	98	0,48 (0,14; 1,66)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 (8,3)	96	5 (5,3)	95	n/d*		
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenie	2 (2,1)	97	1 (1,0)	98	2,04 (0,18; 22,90)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Grypa	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	97	1 (1,0)	98	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Hemoliza	0 (0,0)	97	2 (2,0)	98	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Gorączka	0 (0,0)	97	3 (3,1)	98	0,13 (0,01; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE

\*dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

### 3.12.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 87,6% chorych z grupy RAW i 87,8% chorych z grupy EKU. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu grupach należał ból głowy (26,8% w grupie RAW vs 17,3% w grupie EKU). W obu grupach często obserwowano także zapalenie jamy nosowej i gardła (21,6% vs 20,4%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (18,6% vs 10,2%). W grupie kontrolnej często obserwowano także kaszel (10,2%). Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń, za wyjątkiem duszności, którą odnotowano znamienne statystycznie w grupie EKU (6,1%) niż RAW (0%).

W etapie przedłużonym badania najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie RAW-RAW były: zapalenie górnych dróg oddechowych (9% chorych), ból głowy (6% chorych) oraz zapalenie jamy nosowej i gardła (6% chorych). W grupie EKU-RAW najczęściej raportowano ból głowy (10% chorych), zapalenie górnych dróg oddechowych (8% chorych) oraz zapalenie jamy nosowej i gardła (7% chorych).

W żadnej z grup nie odnotowano zakażeń meningokokowych, a w grupie badanej nie stwierdzono także obecności przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi. Także w etapie przedłużonym badania nie odnotowano zakażeń meningokokowych ani obecności przeciwciał przeciwko lekowi (w obu grupach).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 45.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	85 (87,6)	97	86 (87,8)	98	0,99 (0,42; 2,32)	-0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	76 (79,2)	96	71 (74,4)	95	n/d*			
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Objawy grypopodobne	7 (7,2)	97	8 (8,2)	98	0,88 (0,30; 2,51)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenia meningokokowe	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (18,6)	97	10 (10,2)	98	2,01 (0,87; 4,60)	0,08 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		9 (9,4)	96	8 (8,4)	95	n/d*			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Niedokrwistość	6 (6,2)	97	3 (3,1)	98	2,09 (0,51; 8,60)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból głowy	26 (26,8)	97	17 (17,3)	98	1,74 (0,88; 3,48)	0,09 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	10 (10,5)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zawroty głowy	3 (3,1)	97	7 (7,1)	98	0,41 (0,10; 1,65)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		2 (2,1)	96	6 (6,3)	95	n/d*			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	21 (21,6)	97	20 (20,4)	98	1,08 (0,54; 2,15)	0,01 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	7 (7,4)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Kaszel	5 (5,2)	97	10 (10,2)	98	0,48 (0,16; 1,45)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
		Katar	5 (5,2)	97	4 (4,1)	98	1,28 (0,33; 4,91)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból jamy ustnej i gardła	4 (4,1)	97	9 (9,2)	98	0,43 (0,13; 1,43)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
		Ból w klatce piersiowej	3 (3,1)	97	9 (9,2)	98	0,32 (0,08; 1,20)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
		Duszność	0 (0,0)	97	6 (6,1)	98	0,13 (0,03; 0,66)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Biegunka	9 (9,3)	97	7 (7,1)	98	1,33 (0,47; 3,73)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Nudności	8 (8,2)	97	9 (9,2)	98	0,89 (0,33; 2,41)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Zaparcie	7 (7,2)	97	5 (5,1)	98	1,45 (0,44; 4,73)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
		Ból brzucha	6 (6,2)	97	9 (9,2)	98	0,65 (0,22; 1,91)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Wymioty	6 (6,2)	97	4 (4,1)	98	1,55 (0,42; 5,67)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból w kończynie	5 (5,2)	97	4 (4,1)	98	1,28 (0,33; 4,91)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		4 (4,2)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból mięśniowo-szkieletowy	2 (2,1)	97	5 (5,1)	98	0,39 (0,07; 2,07)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Gorączka	9 (9,3)	97	5 (5,1)	98	1,90 (0,61; 5,90)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW-RAW		EKU-RAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	6 (6,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zmęczenie	6 (6,2)	97	6 (6,1)	98	1,01 (0,31; 3,25)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2019a)</i>	27-52 tyg.		13 (13,5)	96	13 (13,7)	95	n/d*			

\*dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

### **3.12.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania odnotowano ogółem u 12% chorych z grupy RAW i 5% chorych z grupy EKU. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania w grupie RAW były wysypka i reakcje związane z infuzją (po 3% chorych). W grupie EKU nie odnotowano zdarzeń dotyczących więcej niż 1% chorych. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem	12 (12,4)	97	5 (5,1)	98	2,63 (0,89; 7,76)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
<b>Obrzęk naczynioworuchowy</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Pokrzywka	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Obrzęk dziąseł	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Niewydolność lewej komory serca	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Palpitacje	0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,00; 6,89)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Alergiczny nieżyt nosa	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Wysypka	3 (3,1)		1 (1,0)		3,10 (0,32; 30,29)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Wysypka ze świądem	0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Zapalenie skóry	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Alergiczne zapalenie skóry	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Reakcja związana z infuzją	3 (3,1)		1 (1,0)		3,10 (0,32; 30,29)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Atopowe zapalenie skóry	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Egzema	2 (2,1)		0 (0,0)		7,54 (0,47; 121,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		Nadwrażliwość	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Wysypka rumieniowa	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Wysypka plamisto-grudkowa	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Inne ciężkie infekcje</b>									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Leptospiroza	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Infekcje układowe	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Ropień kończyny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Zapalenie tkanki podskórnej	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Infekcja	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Grypa	1 (1,0)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Zapalenie dolnych dróg oddechowych	1 (1,0)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

\*wartość n dla grupy RAW podana w publikacji wynosi 10 (10,3)

### 3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®*;
- FDA 2018;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane z bazy WHO UMC.

#### 3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

##### 3.13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

###### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

###### Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność chorego na zakażenie meningokokowe/posocnicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich chorych przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Chorym, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Chorzy muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u chorego dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz

powinien sprawdzić, czy chory ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U chorych leczonych rawulizumabem zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. U chorych leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego chorego należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Chorego należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć choremu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.

### Szczepienia

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u chorych z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, w tym z PNH, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować chorych pod kątem objawów chorobowych.

### Inne zakażenia układowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu chorym z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego chorzy mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe, u chorych leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza. Chorym należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować chorych o sposobach zapobiegania rzeżączce.

### Reakcje na infuzję

Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W badaniach klinicznych u niektórych chorych z PNH wystąpiły reakcje na infuzję (np. ból w dolnej części pleców i spadek ciśnienia tętniczego), które miały łagodne nasilenie i przejściowy charakter. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.

### Przerwanie leczenia

Jeśli chory z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia wzroku. Każdego chorego przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

### Zawartość sodu

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu na 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **3.13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji narządów i układów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ultomiris® [ChPLUltomiris®]. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.



**Tabela 47.**
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenia nosa i gardła	Bardzo częste
	Zakażenia meningokokowe <sup>10</sup>	Częste
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo częste
	Zawroty głowy	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Nudności Biegunka Ból brzucha Niestrawność	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Kurcze mięśni	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Choroba grypopodobna Zmęczenie Dreszcze Osłabienie	Częste

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®* [ChPL Ultomiris®]

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często), zapalenie nosa i gardła (bardzo często) oraz ból głowy (bardzo często). Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych w badaniach klinicznych są zakażenia meningokokowe i posocznica meningokokowa.

### 3.13.1. FDA 2018

W odnalezionym na stronie FDA dokumencie zaktualizowanym w grudniu 2018 roku, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris®:

<sup>10</sup> Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe” i „posocznica meningokokowa”

---

## Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Ultomiris® jest przeciwwskazany u chorych z nieleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

### Ciężkie zakażenia meningokokowe

Informacje dotyczące ciężkich zakażeń meningokokowych umieszczono jako ostrzeżenie specjalne (ang. *Black Box Warning* – ostrzeżenie w czarnej ramce).

### Ryzyko i zapobieganie

Wśród chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® wystąpiły przypadki zagrażającego życiu zakażenia meningokokami. Zastosowanie leku zwiększa podatność na ciężkie zakażenie meningokokowe (posocznicę i/lub zapalenie opon mózgowych). Zakażenie może wystąpić w wyniku zakażenia którymkolwiek serotypem meningokoków.

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ACIP (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices* – Komitet Doradczy ds. Praktyk Immunizacyjnych) dla chorych z niedoborami w układzie dopełniacza zalecane jest szczepienie przeciwko zakażeniu meningokokami. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii produktem leczniczym Ultomiris® należy rozważyć ponowne szczepienie, zgodnie z zaleceniami ACIP.

Chorym, u których w wywiadzie stwierdzono brak szczepienia przeciwko meningokokom w czasie <2 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Ultomiris® należy poddać szczepieniu. Jeżeli wskazane jest podanie natychmiastowej dawki leku u chorego, który nie był szczepiony, należy niezwłocznie podać szczepionkę przeciwko meningokokom, a także przeprowadzić 2 tygodniowe profilaktyczne leczenie antybiotykowe.

Nie ustalono korzyści i ryzyka profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu zakażeniom meningokokowym u chorych przyjmujących produkt leczniczy Ultomiris®.

Szczepienie obniża, ale nie eliminuje ryzyka zakażenia meningokokami.

Zalecana jest ścisła kontrola i monitorowanie oznak zakażenia meningokokowego oraz natychmiastowa ocena chorego w przypadku podejrzenia wystąpienia zakażenia. Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia

---

meningokokami, a także o tym jak należy postępować i gdzie szukać natychmiastowej pomocy medycznej w razie ich wystąpienia. Zakażenie meningokokami może bardzo szybko przerodzić się w zagrażające życiu lub śmiertelne, jeżeli odpowiednio szybko nie zostaną podjęte odpowiednie kroki. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania terapii produktem leczniczym Ultomiris® w przypadku chorych, którzy aktualnie są leczeni z powodu ciężkiego zakażenia meningokokowego.

#### REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* – strategia oceny i łagodzenia ryzyka)

Z uwagi na ryzyko zakażenia meningokokowego produkt leczniczy Ultomiris® jest dostępny tylko w ramach ściśle kontrolowanego programu REMS. Aby móc przepisywać produkt leczniczy Ultomiris® lekarze muszą zapisać się do programu.

Lekarze przepisujący muszą poinformować chorego o ryzyku zakażenia meningokokowego/posocznicy, zapewnić chorym dostęp do materiałów edukacyjnych REMS oraz upewnić się, że chorzy są zaszczepieni przeciwko meningokokom.

#### **Inne zakażenia**

Produkt leczniczy Ultomiris® blokuje końcową aktywację dopełniacza, w związku z tym chorzy mogą wykazywać zwiększoną podatność na infekcje wywołane bakteriami z otoczką bakteryjną, w szczególności zakażenia spowodowane *Neisseria meningitidis*, ale także *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oraz w mniejszym stopniu *Neisseria gonorrhoeae*. W przypadku przyjmowania terapii przez chorych z czynnym zakażeniem układowym, należy ściśle obserwować chorych względem wystąpienia objawów świadczących o pogorszeniu stanu chorego.

#### **Monitorowanie objawów choroby po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Ultomiris®**

Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Ultomiris® należy ściśle monitorować chorego pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów hemolizy, identyfikowanej poprzez wysoką aktywność LDH wraz z gwałtownym spadkiem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, lub ponowne pojawienie się objawów takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, MAVE (włączając zakrzepicę), dysfagia lub zaburzenia erekcji. Każdego chorego, którzy zaprzestaje stosowania terapii należy monitorować przez przynajmniej 16 tygodni w celu wykrycia hemolizy lub innych reakcji. W przypadku, kiedy po zaprzestaniu

terapii pojawią się objawy hemolizy, włączając zwiększoną aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.

### **Postępowanie w przypadku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego**

Nie zostały ustalone skutki zaprzestania stosowania terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ultomiris®. Z uwagi na ten fakt leczenie rawulizumabem nie powinno wpływać na zmianę postępowania w zakresie leczenia przeciwzakrzepowego.

### **Reakcje związane z infuzją**

Podanie produktu leczniczego Ultomiris® może wiązać się z wystąpieniem niepożądanego reakcji związanej z infuzją. W badaniach klinicznych 3 z 222 chorych doświadczyło reakcji związanych z infuzją (ból dolnej części pleców, spadek ciśnienia krwi oraz ból związany z infuzją). Nie wymagały one przerwania terapii rawulizumabem. W przypadku wystąpienia objawów niestabilności sercowo-naczyniowej lub niewydolności oddechowej należy przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie środki wspierające.

### **Działania niepożądane**

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych III fazy w populacji 441 chorych na PNH. 222 chorych otrzymywało produkt leczniczy Ultomiris®, 219 otrzymywało ekulizumab.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (>10%) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Ultomiris® były: zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy. Stwierdzono także jeden przypadek zgonu spowodowany posocznicą.

W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  chorych stosujących rawulizumab oraz ekulizumab.

**Tabela 48.**
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących lek Ultomiris® (działania występujące u ≥5% chorych stosujących RAW lub EKU)**

Działanie niepożądane	RAW N=222	EKU N=219
Biegunka, n (%)	19 (8,6)	12 (5,5)
Nudności, n (%)	19 (8,6)	19 (8,7)
Ból brzucha, n (%)	13 (5,9)	16 (7,3)
Gorączka, n (%)	15 (6,8)	18 (8,2)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)*	86 (38,7)	86 (39,3)
Ból kończyn, n (%)	14 (6,3)	11 (5,0)
Ból stawów, n (%)	11 (5,0)	12 (5,5)
Ból głowy, n (%)	71 (32,0)	57 (26,0)
Zawroty głowy, n (%)	12 (5,4)	14 (6,4)

\*termin ten obejmował: zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, katar, infekcję dróg oddechowych, wyciek z nosa, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 15 (6,8%) chorych otrzymujących RAW. Obejmowały one: hipertermię i gorączkę. Żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano u więcej niż jednego chorego stosującego produkt leczniczy Ultomiris®.

### Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, w przypadku terapii rawulizumabem istnieje możliwość wystąpienia immunogenności.

Immunogenność RAW była oceniana przy wykorzystaniu testu immunoenzymatycznego ELISA, w celu detekcji wiążących przeciwciał przeciwko rawulizumabowi. Dla chorych, którzy w badaniu skriningowym okazali się być seropozytywni, wykonano biologiczną ocenę *in vitro* w celu wykrycia przeciwciał neutralizujących.

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy produkcją przeciwciał a zmienionym profilem farmakokinetycznym, odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

### Stosowanie w wybranych populacjach

#### Ciąża

Brak jest danych na temat stosowania produktu leczniczego Ultomiris® w populacji ciężarnych kobiet, które mogłyby informować o wpływie przyjmowania leku na poważne wady wrodzone,

poronienia lub zdarzenia niepożądane dotyczące matki oraz płodu. Obecność nieleczzonego PNH niesie ze sobą ryzyko zarówno dla kobiety ciężarnej (włączając: pogorszenie objawów cytopenii, zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, zakażenia, krwawienia, poronienia i zwiększenie śmiertelności matek), jak i płodu (włączając: zgon płodu oraz przedwczesny poród). Badania na zwierzętach z wykorzystaniem mysiego analogu RAW (mysie przeciwciało anti-C5) wykazały podwyższony wskaźnik ryzyka rozwoju nieprawidłowości oraz wzrost wskaźnika zgonów i umierającego potomstwa w przypadkach zastosowania dawki 0,8 do 2,2 x dawka stosowana u ludzi.

Szacowane ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych i poronień we wskazanej populacji jest nieznane. Wszystkie ciąży noszą ze sobą ryzyko wady wrodzonej, utraty lub innych niekorzystnych skutków. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacunkowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień ciężar rozpoznanych klinicznie wynosi odpowiednio 2-4% i 15-20%.

Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyskową człowieka, a zatem produkt leczniczy Ultomiris® może potencjalnie powodować końcowe hamowanie dopełniacza w krążeniu płodowym.

### **Laktacja**

Brak jest dostępnych danych dotyczących obecności rawulizumabu w ludzkim mleku, jego wpływu na karmione piersią dziecko i na produkcję mleka. W związku z tym, że wiele produktów medycznych i immunoglobulin jest wydzielane do mleka i w związku z możliwością wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u dziecka karmionego takim mlekiem, karmienie piersią powinno zostać przerwane w trakcie leczenia produktem leczniczym Ultomiris® i na 8 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

### **Zastosowanie w populacji pediatrycznej**

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Ultomiris® nie zostały ustalone w populacji pediatrycznej.

### **Zastosowanie w populacji geriatrycznej**

Badania kliniczne dotyczące produktu leczniczego Ultomiris® nie dotyczyły wystarczającej liczby chorych z populacji geriatrycznej ( $\geq 65$  r. ż.) aby móc określić czy ich odpowiedź

w stosunku do leku jest inna niż w młodszych populacjach chorych. Inne raportowane dowody kliniczne nie zidentyfikowały różnic w odpowiedzi pomiędzy młodszymi i starszymi chorymi.

### 3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Ultomiris® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do stycznia 2020.

**Tabela 49.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rawulizumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	8
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	24
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	6
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia żołądka i jelit	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	17
Badania diagnostyczne	18
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

### 3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	50
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	40
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia psychiczne	17



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	<b>130</b>
Zaburzenia w obrębie oka	3
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia naczyniowe	18
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>46</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>83</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	26
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>65</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	23
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>179</b>
Badania diagnostyczne	<b>120</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	33
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	29
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	0

U chorych leczonych rawulizumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

## 4. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13

W związku z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 12.02.2021 r. (znak: OT.4231.1.2021.MKS.13) przedstawiono argumenty dotyczące wyższości stosowania rawulizumabu nad wybranym komparatorem (ekulizumabem), na podstawie których uznano, że nie zachodzą okoliczności opisane w art.13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) jest rzadko występującą, nabytą chorobą krwiotwórczych komórek macierzystych, skutkującą powstaniem w organizmie chorego populacji komórek pozbawionych ochrony przed lizą wynikającą z działania układu dopełniacza. Układ dopełniacza jest składową wrodzonej odporności immunologicznej. Tworzy go około 40 białek aktywowanych kaskadowo (każdy kolejny czynnik aktywuje następny), których rolą jest wspomaganie procesu fagocytozy, wzmacnianie obecnej w organizmie reakcji zapalnej oraz ochrona przed patogenami.

Istotnym wskaźnikiem kontroli nad przebiegiem choroby jest kwestia występowania u chorego epizodów hemolizy o nasilonym natężeniu.

Hemoliza o nasilonym natężeniu nazywana jest przełomem hemolitycznym (BTH, ang. *breakthrough hemolysis*). Działanie rawulizumabu i ekulizumabu opiera się o hamowanie aktywności konwertazy C5, która w postaci czynnej bierze udział w aktywacji układu dopełniacza, kończącej się powstaniem kompleksu atakującego błonę (MAC) i lizą erytrocytów. Występowanie przełomów hemolitycznych zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy, będącej główną przyczyną zgonu w populacji osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Terapia ekulizumabem, pomimo wysokiej skuteczności, obarczona jest dość wysokim, bo wynoszącym 11-27% ryzykiem wystąpienia przełomu hemolitycznego w trakcie długotrwałego leczenia. Przełom hemolityczny może być wywołany suboptymalną inhibicją białka C5 lub wystąpieniem okoliczności wzmagających aktywność układu dopełniacza, takich jak infekcja, zabieg operacyjny czy ciąża. Przyczyny niezwiązane z inhibicją białka C5, tzw. CACs (ang. *complement activation conditions*) wynikające z okoliczności zewnętrznych wzmagających działanie układu dopełniacza nie mają związku z rodzajem stosowanej w leczeniu PNH terapii. Z kolei hemoliza wywołana suboptymalną inhibicją białka C5 (stężenie

wolnego C5 $\geq$ 0,5  $\mu$ g/ml) związana jest bezpośrednio z działaniem ekulizumabu lub rawulizumabu, których zasadniczą rolą jest hamowanie aktywności białka C5 w organizmie chorego.

Podczas 2 badań III fazy (opisanych w publikacjach *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019*) pokazano, że rawulizumab był nie mniej skuteczny od ekulizumabu pod względem analizowanych w badaniu pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych było uniknięcie wystąpienia przełomu hemolitycznego (definiowanego jako wystąpienie co najmniej jednego nowego objawu lub nasilenie istniejących uprzednio objawów hemolizy wewnątrznaczyniowej). Porównanie odsetków chorych u których wystąpił BTH wykazywało przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem:

W badaniu *Lee 2019* różnica pomiędzy grupami stosującymi RAW i EKU pozwoliła na potwierdzenie hipotezy o nie mniejszej skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu pod kątem uniknięcia BTH. Przełom hemolityczny był pierwszym punktem drugorzędowym poddanym hierarchicznemu testowaniu hipotezy *superiority* – jednakże p-wartość dla różnicy pomiędzy grupami nie osiągnęła założonego progu istotności statystycznej, nie pozwalając na stwierdzenie przewagi RAW nad EKU.

W badaniu *Kulasekararaj 2019* potwierdzono hipotezę *non-inferiority* wskazującą na nie mniejszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu w zakresie unikania wystąpienia epizodów BTH. Ze względu na niespełnienie hipotezy *superiority* dla pierwszego testowanego hierarchicznie punktu końcowego (zmiana aktywności LDH względem wyniku początkowego) odstąpiono od analizy ewentualnej przewagi RAW nad EKU w unikaniu BTH.

W obu badaniach zaobserwowano niższą częstość występowania przełomów hemolitycznych w grupie chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab. Epizody BTH wystąpiły w ramieniu EKU w obu badaniach, nie zaobserwowano natomiast ani jednego przypadku przełomu hemolitycznego wśród chorych stosujących rawulizumab po uprzednim leczeniu ekulizumabem. W badaniu *Lee 2019* 2 spośród 13 chorych, u których

wystąpił przełom hemolityczny, doświadczyło go dwukrotnie, w badaniu *Kulasekararaj 2019* 1 z 5 osób, których dotyczyły BTH, doświadczyła go trzykrotnie.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania raportowanych przełomów hemolitycznych**

Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica (95% CI)	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Liczba epizodów BTH</b>							
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	5 (4,0)	125	13 (10,7)	121	-6,7 (-14,21; 0,18)	TAK
<i>Kulasekararaj 2019</i>		0 (0,0)	97	5 (5,1)	98	5,1 (-8,89; 18,99)	TAK

Po zakończeniu wyżej wspomnianych badań powstała praca *Brodsky 2021* (w Analizie Klinicznej będącej częścią raportu cytowana była jako *Brodsky 2020* – była to wersja pracy dostępna w ramach e-publicacji przed drukiem (*e-publishing ahead of print*). Finalnie praca została opublikowana w czasopiśmie *Haematologica* 1.01.2021 r.) będąca analizą *post-hoc* danych dotyczących przypadków przełomów hemolitycznych zaobserwowanych w trakcie 26 tygodni leczenia chorych z PNH rawulizumabem i ekulizumabem. W pracy *Brodsky 2021* przełom hemolityczny klasyfikowany był do jednej z trzech kategorii:

- powiązany w czasie z niekompletną inhibicją białka C5;
- związany ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs);
- niezwiązany ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs.

Identyfikacja przyczyny wystąpienia przełomu hemolitycznego jest szczególnie istotna w kontekście analizowanego w raporcie problemu zdrowotnego. Epizody BTH wywołane stanami pobudzenia aktywności układu dopełniacza są niezależne od rodzaju stosowanej terapii, natomiast zasadnicze znaczenie dla oceny skuteczności RAW i EKU pod kątem zapobiegania wystąpienia BTH ma porównanie częstości występowania przełomów związanych z niekompletną inhibicją białka C5 – a więc powiązanych bezpośrednio z działaniem leku.

W badaniu *Lee 2019* żaden z epizodów BTH w grupie RAW nie był powiązany z niewystarczającą inhibicją białka C5, natomiast w grupie EKU odsetek przełomów hemolitycznych wywołanych suboptymalnym hamowaniem aktywności C5 wyniósł 46,6%. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna. Jako przyczynę wystąpienia 80% epizodów BTH w grupie RAW uznano wystąpienie czynników wzmagających aktywność układu dopełniacza, pozostałych 20% nie powiązano ani z suboptymalną inhibicją białka C5,

ani z CACs. W przypadku grupy leczonej ekulizumabem BTH klasyfikowane jako efekt wystąpienia CACs, oraz niezwiązane ani z niewystarczającym hamowaniem C5, ani z CACs wystąpiło u niespełna 27% chorych.

W przypadku badania *Kulasekararaj 2019* niemożliwe jest dokonanie porównania pomiędzy grupami leczonymi RAW i EKU ze względu na brak epizodów BTH w grupie leczonej rawulizumabem. Wśród chorych stosujących EKU BTH związany z niewystarczającą inhibicją białka C5 dotyczył 57% przypadków, 29% zostało sklasyfikowanych jako wynikające z CACs, natomiast pozostałe 14% określono jako niepowiązane ani z CACs, ani z suboptymalną inhibicją aktywności C5.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania raportowanych przełomów hemolitycznych oraz ich przyczyny**

Badanie	OBS	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N <sup>^</sup>	n (%)	N <sup>^</sup>			
<b>Liczba epizodów BTH związanych z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	0 (0,0)	5	7* (46,6)*	15	0,14 (0,02; 1,13)	-0,47 (-0,80; -0,14)	TAK P=0,006
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>		0 (n/a)	0	4** <sup>^</sup> (57,1)	7	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a
<b>Liczba epizodów BTH związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs)</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	4 (80,0)	5	4 (26,7)	15	11,0 (0,93; 130,32)	0,53 (0,12; 0,95)	TAK P=0,01
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>		0 (n/a)	0	2 (28,6)	7	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a
<b>Liczba epizodów BTH niezwiązanych ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs</b>								
<i>Lee 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	1 (20,0)	5	4 (26,7)	15	0,69 (0,06; 8,15)	-0,07 (-0,48; 0,35)	NIE
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>		0 (n/a)	0	1 (14,3)	7	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a

\*dwóch chorych przechodziło w tym samym czasie infekcję

\*\*jeden chory przechodził w tym samym czasie infekcję

<sup>^</sup>w przypadku wierszy klasyfikujących BTH do poszczególnych kategorii N oznacza chorych, u których wystąpił przełom hemolityczny

Dodatkowo w badaniu *Brodsky 2021* oszacowano częstość występowania wzrostu stężenia LDH $\geq$ 2x GGN (po uprzedniej redukcji do poziomu poniżej 1,5x GGN) bez towarzyszących objawów hemolizy, która wskazała na istotną statystycznie przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem zarówno wśród chorych rozpoczynających leczenie, jak i w populacji stosującej

uprzednio ekulizumab. W badaniu *Lee 2019* wzrost stężenia LDH dotyczył 8,8% (95% CI: 3,8; 13,8) chorych leczonych rawulizumabem oraz 20,7% (95% CI: 13,5; 27,9) chorych przyjmujących ekulizumab. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -11,7% (95% CI: -20,7; -2,7) i była statystycznie istotna ( $p=0,012$ ). W przypadku badania *Kulasekararaj 2019* wzrostu LDH doświadczyło 5,2% (95% CI: 0,8; 9,6) chorych z grupy RAW i 16,3% (95% CI: 9,0; 23,6) chorych z grupy EKU. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -11,2% (95% CI: -20,3; -2,4) i była istotna statystycznie ( $p=0,0150$ ).

**Tabela 53.**
**Częstość występowania wzrostu stężenia LDH ( $\geq 2x$  GGN) bez towarzyszących objawów hemolizy**

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica** (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N		
<b>Częstość występowania wzrostu stężenia LDH (<math>\geq 2x</math> GGN) bez objawów hemolizy</b>							
<i>Lee 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	11 (8,8)	125	25 (20,7)	121	-11,7 (-20,7; -2,7)	TAK ( $p=0,012$ )
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>		5 (5,2)	97	16 (16,3)	98	-11,2 (-20,3; -2,4)	TAK $p=0,015$

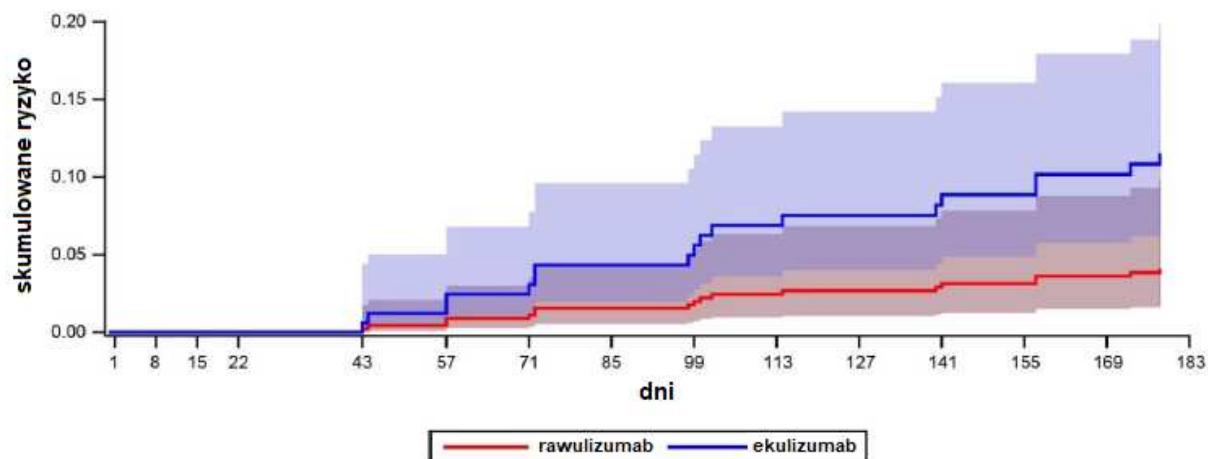
\*wartość n obliczono na podstawie wartości procentowej przedstawionej w pracy *Brodsky 2021*

\*\*różnica w częstości występowania

W badaniu *Brodsky 2021* porównano także częstość występowania BTH w przeliczeniu na 100-pacjentolat ekspozycji na RAW lub EKU. Analiza danych z badania *Lee 2019* wskazała na 3-krotnie wyższą częstość występowania przełomów hemolitycznych wśród chorych leczonych EKU w porównaniu do RAW (IRR=0,32 (95% CI: 0,11; 0,92), różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ( $p=0,034$ )).– współczynnik zapadalności IRR wyniósł w grupie EKU 21,5 (95% CI: 8,9; 51,7) zdarzeń na 100 pacjentolat, natomiast w grupie RAW wynosił on 6,8 (95% CI: 2,2; 21,5). W przypadku badania *Kulasekararaj 2019* IRR dla grupy leczonej ekulizumabem wyniosło 19,9 (95% CI: 7,2; 54,9) epizodów BTH na 100 pacjentolat, obliczenie współczynnika zapadalności dla grupy stosującej rawulizumab było niemożliwe ze względu na brak odnotowanych przełomów hemolitycznych w tej grupie.

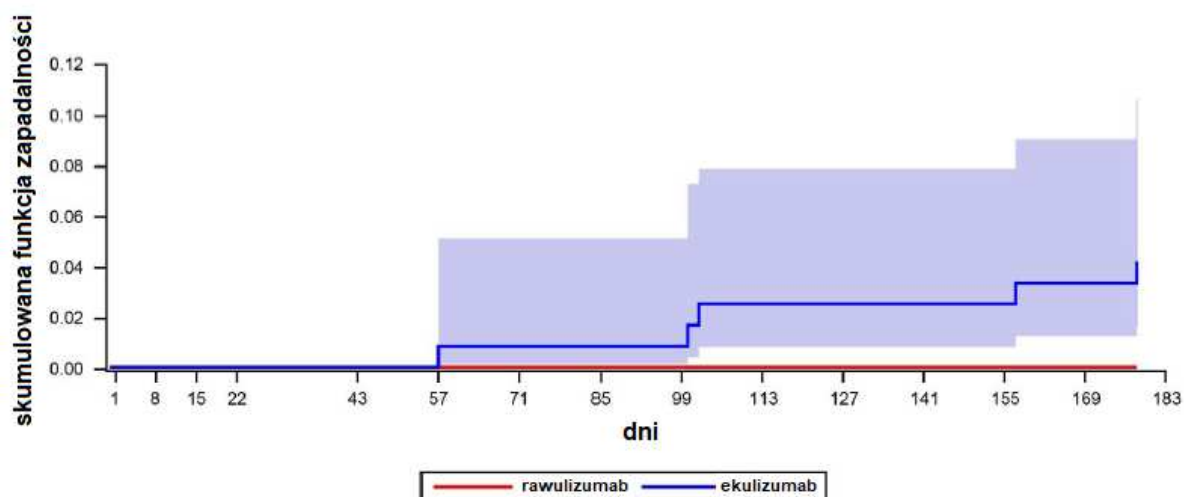
Obliczono także czas do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego. W badaniu *Lee 2019* wykazano statystycznie istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia BTH wywołanego dowolną przyczyną w grupie chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab. Współczynnik HR wyniósł 0,36 (95% CI: 0,13; 1,0),  $p=0,049$ .

**Rysunek 3. Czas do wystąpienia przełomu hemolitycznego z dowolnej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019. Na podstawie [Brodsky 2021 Appendix]**



Wykazano także, że stosowanie rawulizumabu obarczone jest statystycznie istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją aktywności białka C5 (dane skorygowane o ryzyko wynikające z CACs lub nieznaną przyczyną). Współczynnik HR wyniósł 0,  $p < 0,001$ .

**Rysunek 4. Czas do wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją stężenia białka C5, skorygowany o ryzyko wynikające z CACs lub innej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019. Na podstawie [Brodsky 2021 Appendix]**



W badaniu *Kulasekararaj 2019* szacunki dotyczące wartości współczynnika HR dla analizy *time-to-event* były równe zero ze względu na brak zdarzeń w grupie leczonej rawulizumabem.



Oceniono również istnienie korelacji stężenia wolnego C5 w osoczu chorego ( $<0,5 \mu\text{g/ml}$  vs  $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ) z wystąpieniem przełomu hemolitycznego. U wszystkich chorych leczonych rawulizumabem (zarówno rozpoczynających leczenie, jak i stosujących uprzednio ekulizumab) obserwowano stężenie wolnego białka C5 nie przekraczające  $0,5 \mu\text{g/ml}$ . W badaniu *Lee 2019* odsetek chorych, którzy doświadczyli BTH (niezależnie od stosowanego leczenia) wyniósł 40% w grupie osób, u których kiedykolwiek stwierdzono stężenie  $\text{C5} \geq 0,5 \mu\text{g/ml}$  i 5,2% wśród chorych, u których każdy pomiar stężenia wolnego białka C5 wskazywał na wartość  $<0,5 \mu\text{g/ml}$  (RR=7,7). W badaniu *Kulasekararaj 2019* wartości te wynosiły odpowiednio 28,6% i 1,6% (RR=17,9).

Po złożeniu Wniosku ukazało się pełnotekstowe badanie dotyczące preferencji chorych z PNH odnośnie wyboru terapii [*Peipert 2020*], w momencie składania Wniosku dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego. Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) chorych, w porównaniu do 7% chorych, którzy nie mieli zdania (n=6) lub preferowali ekulizumab (n=1). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Jako najważniejsze w ocenie chorych czynniki decydujące o wyborze rodzaju leczenia wskazano:

- częstość infuzji;
- schemat leczenia umożliwiający planowanie aktywności;
- wpływ na jakość życia;
- wygoda leczenia;
- skuteczność leku do czasu kolejnego podania;
- stopień kontroli zmęczenia i innych niż zmęczenie objawów choroby.

**Tabela 54.**  
**Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii**

Badanie (publikacja)	preferowany RAW		preferowany EKU lub brak preferencji		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość infuzji</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	93 (97,9)	95	2 (2,1)	95	2162,25 (298,26; 15675,14)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)
<b>Możliwość planowania aktywności**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	92 (97,9)	94	2 (2,1)	94	2139,00 (295,02; 15508,35)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)



Badanie (publikacja)	preferowany RAW		preferowany EKU lub brak preferencji		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Jakość życia***</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	82 (88,2)	93	11 (11,8)	93	55,57 (22,82; 135,32)	0,76 (0,67; 0,86)	TAK (p<0,00001)
<b>Wygoda stosowanego leczenia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	81 (85,3)	95	14 (14,7)	95	33,47 (15,01; 74,67)	0,71 (0,60; 0,81)	TAK (p<0,00001)
<b>Skuteczność leku w okresach pomiędzy kolejnymi infuzjami**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	73 (77,7)	94	21 (22,3)	94	12,08 (6,08; 24,00)	0,55 (0,43; 0,67)	TAK (p<0,00001)
<b>Lęk związany z infuzją#</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	46 (48,4)	95	49 (51,6)	95	0,88 (0,50; 1,56)	-0,03 (-0,17; 0,11)	NIE
<b>Kontrola zmęczenia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	61 (64,2)	95	34 (35,8)	95	3,22 (1,78; 5,83)	0,28 (0,15; 0,42)	TAK (p<0,0001)
<b>Kontrola objawów choroby innych niż zmęczenie**</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	57 (60,6)	94	37 (39,4)	94	2,37 (1,32; 4,26)	0,21 (0,07; 0,35)	TAK (p=0,003)
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem#</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	43 (45,3)	95	52 (54,7)	95	0,68 (0,39; 1,21)	-0,09 (-0,24; 0,05)	NIE
<b>Preferowana terapia</b>							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	88 (92,6)	95	7 (7,4)	95	158,04 (53,21; 469,36)	0,85 (0,78; 0,93)	TAK (p<0,00001)

\*preferencja definiowana jako „silna” bądź „w pewnym stopniu”

\*\*brak 1 odpowiedzi

\*\*\*brak 2 odpowiedzi

#działania niepożądane związane z leczeniem oraz lęk związany z infuzją nie zostały uznane przez chorych za istotne czynniki decydujące o wyborze preferowanej terapii

Wystąpienie przełomu hemolitycznego w trakcie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii jest oznaką utraty kontroli nad przebiegiem choroby i skutkuje nie tylko pogorszeniem jakości życia chorego, wynikającym z nawrotu objawów PNH, ale przede wszystkim zagrożeniem życia związanym z możliwymi powikłaniami zakrzepowymi. Badania przeprowadzone na populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią (obejmującą zarówno chorych uprzednio nieleczonych, jak i osoby stabilne klinicznie po etapie leczenia ekulizumabem) wskazały na równorzędność terapeutyczną rawulizumabu i ekulizumabu. Jednakże analiza charakterystyki epizodów BTH zaobserwowanych podczas trwania badań wskazuje jednoznacznie na wyższość rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie zapobiegania wystąpieniu przełomów hemolitycznych. Na szczególną uwagę zasługuje kwestia wyższości RAW nad EKU w redukcji ryzyka wystąpienia BTH związanego z suboptymalną inhibicją białka C5, a więc związanej bezpośrednio z mechanizmem działania obu leków. Nie zidentyfikowano ani jednego przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego związanego ze zbyt słabym hamowaniem aktywności białka C5 wśród chorych stosujących rawulizumab. W grupie chorych leczonych ekulizumabem przeciwnie – zaobserwowano występowanie incydentów BTH powiązanych ze wzrostem stężenia C5 do wartości przekraczających 0,5 µg/ml, co pozwala wnioskować o niewystarczającej inhibicji białka C5 w przypadku terapii ekulizumabem. Ponieważ wykazano korelację stężenia białka C5 z wystąpieniem BTH (ryzyko wystąpienia przełomu hemolitycznego było 8 oraz 18 razy (odpowiednio w badaniach Lee 2019 i Kulasekararaj 2019) wyższe wśród chorych, u których stężenie wolnego C5 wynosiło co najmniej 0,5 µg/ml w porównaniu do chorych ze stężeniem C5 < 0,5 µg/ml, można domniemywać, iż skuteczne hamowanie aktywności białka C5 znajduje odzwierciedlenie w znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia epizodów BTH.

Schemat podań ekulizumabu wymagający wlewów wykonywanych w odstępach 2-tygodniowych obniża jakość życia związaną ze zdrowiem chorego, stanowić też może przyczynę wyłamania się chorego z reżimu regularnych podań leku, co wpływa negatywnie na kontrolę przebiegu choroby. 93% chorych wskazało rawulizumab jako preferowaną terapię w PNH. 1% chorych wskazał ekulizumab, natomiast 6% chorych nie miało preferencji odnośnie rodzaju zastosowanego leczenia. Jako cechy świadczące na korzyść rawulizumabu chorzy wymieniali najczęściej częstość infuzji (98% vs 0% vs 2% - odpowiednio preferowało RAW, EKU lub nie miało preferencji), możliwość planowania aktywności (98% vs 0% vs 2%), wpływ na jakość życia (88% vs 11% vs 1%), wygodę stosowanej terapii (85% vs 9% vs 5%) oraz skuteczność zastosowanego leczenia w okresie pomiędzy kolejnymi podaniami (78% vs 18% vs 4%).

Rawulizumab jako lek o przedłużonym działaniu, wykazuje wysoką, równorzędną ekulizumabowi skuteczność w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii, zauważalna jest jednak jego przewaga w zapobieganiu wystąpieniu przełomów hemolitycznych. Charakterystyka epizodów BTH, które wystąpiły w trakcie trwania badań *Lee 2019* i *Kulasekaraj 2019* pozwala wnioskować o przewadze rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie skutecznej inhibicji aktywności białka C5, co poprzez znaczącą redukcję ryzyka wystąpienia przełomu hemolitycznego ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, będących główną przyczyną zgonów wśród chorych na PNH. Dodatkowo rawulizumab jest terapią wysoko ocenianą przez chorych, głównie ze względu na dużo mniej ingerujący w codzienne życie niż w przypadku ekulizumabu schemat podawania i lepszą kontrolę objawów PNH, co przekłada się na wyższą jakość życia w porównaniu do leczenia ekulizumabem.

## 5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- badania pierwotne, na podstawie których przeprowadzono analizę były badaniami otwartymi, co stanowi ograniczenie metodologiczne;
- brak badań obserwacyjnych uniemożliwił weryfikację wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z danymi z obserwacji w warunkach zbliżonych do praktyki klinicznej w zróżnicowanej populacji chorych;
- krótki okres obserwacji (26 tygodni) dla porównania bezpośredniego pomiędzy rawulizumabem a ekulizumabem, niemniej jednak wyniki analizy uzupełniono o długookresowe dane dla ocenianej interwencji;
- część danych odczytano z wykresów, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością;
- część wyników była dostępna tylko na podstawie abstraktów konferencyjnych.

## 6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rawulizumabem względem ekulizumabu u chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

## Ocena skuteczności

### Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego *Lee 2019*

W badaniu *Lee 2019* wykazano nie mniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia oraz zmiany jakości życia chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza. Nie potwierdzono istotnej statystycznie przewagi rawulizumabu nad ekulizumabem, natomiast dane dotyczące wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych wskazują na wyższą (mimo, że nie osiagającą progu istotności statystycznej) skuteczność rawulizumabu w normalizacji stanu klinicznego oraz poprawie jakości życia chorych na napadową nocną hemoglobinurię, rozpoczynających terapię inhibitorami układu dopełniacza.

### Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania *Kulasekararaj 2019*

W badaniu *Kulasekararaj 2019* udowodniono nie mniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej pozwalającego na stwierdzenie jednoznacznej przewagi rawulizumabu nad komparatorem, wyniki analizy wskazują na istnienie trendu w kierunku lepszej skuteczności rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu w leczeniu chorych na PNH, których stan kliniczny został ustabilizowany w trakcie terapii ekulizumabem.

W analizie uwzględniono także dodatkowe wyniki (praca *Brodsky 2020*) dotyczące porównania obu technologii medycznych w zakresie ich wpływu na ograniczenie występowania przełomów hemolitycznych. W badaniu *Lee 2019* analiza czasu do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego wskazała na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem. Czas do wystąpienia pierwszego BTH był statystycznie istotnie dłuższy w grupie stosującej rawulizumab niż w grupie leczonej ekulizumabem – współczynnik HR=0,36 (95% CI: 0,13; 1,0; p=0,049). Pokazano także, że ryzyko wystąpienia BTH związanego z niewystarczającą inhibicją białka C5 jest statystycznie istotnie niższe w grupie stosującej rawulizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (przyjmującej ekulizumab) – HR=0, p<0,001. Ten sam wniosek dotyczył analizy ryzyka wystąpienia BTH wywołanego albo niedostateczną inhibicją C5 albo niezwiązanego ani ze zbyt słabą inhibicją C5 ani ze zdarzeniami wzmagającymi aktywność układu dopełniacza. Ryzyko BTH wywołanego wymienionymi przyczynami było istotnie niższe w grupie chorych leczonych rawulizumabem (HR=0,10, p=0,031). W badaniu

---

*Kulasekararaj 2019* współczynnik HR wynosił 0 ze względu na brak odnotowanych przełomów hemolitycznych w grupie leczonej rawulizumabem.

### **Ocena preferencji chorych**

Badanie preferencji wśród chorych, którzy na różnych etapach leczenia stosowali zarówno rawulizumab, jak i ekulizumab pokazało, że 93% chorych wskazuje rawulizumab jako preferowaną formę leczenia. Czynniki, które w największym stopniu były istotne przy wyborze rawulizumabu jako bardziej pożądanej formy terapii to częstość infuzji, schemat leczenia umożliwiający planowanie aktywności, ogólnie pojęta jakość życia, wygoda oraz skuteczność leczenia w okresie pomiędzy kolejnymi infuzjami.

### **Ocena bezpieczeństwa**

#### **Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania *Lee 2019***

W czasie pierwszego etapu badania *Lee 2019* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu. W drugim etapie badania odnotowano jeden zgon w grupie stosującej rawulizumab, który nie został uznany za związany ze stosowaną terapią. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia odnotowano u 8,8% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W żadnej z grup nie odnotowano występowania zakażeń meningokokowych.

#### **Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania *Kulasekararaj 2019***

W badaniu *Kulasekararaj 2019* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4,1% chorych z grupy badanej i 8,2% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W żadnej z grup nie wystąpiły zakażenia meningokokowe.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (ChPL Ultomiris®), ze strony FDA, z rejestru ADRReports oraz WHO UMC.

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA oraz FDA wymieniane są zakażenia meningokokowe. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich chorych przeciwko meningokokom na co najmniej

---

2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Chorym, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. Wśród istotnych potencjalnych ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris® wymieniono ciężką hemolizę wynikającą z przerwania leczenia, immunogenność leku, ciężkie infekcje oraz nowotwory i zaburzenia hematologiczne.

W rejestrze ADRReports do stycznia 2020 roku odnotowano 103 indywidualne przypadki zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Ultomiris® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Ultomiris® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2019 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania rawulizumabu. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Ultomiris® oceniono jako korzystny.

### **Wnioski**

Analiza skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu wykazała nie mniejszą skuteczność rawulizumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa rawulizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania rawulizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Ultomiris® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii napadowej nocnej hemoglobinurii.

## 7. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego raportu potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

W ramach opracowania przeprowadzona została ocena skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak aktywność LDH, występowanie przełomów hemolitycznych, uniknięcie przetoczeń krwi czy kliniczna manifestacja objawów choroby.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o dwa badania randomizowane, porównujące rawulizumab z ekulizumabem w populacji dorosłych chorych na PNH rozpoczynających leczenie z zastosowaniem inhibitorów układu dopełniacza lub ustabilizowanych klinicznie po uprzedniej terapii ekulizumabem. Do analizy włączono dodatkowo materiały konferencyjne przedstawiające dane dla etapu przedłużonego badań oraz badanie przedstawiające preferencje wyboru rodzaju terapii przez chorych.

Zasadnicze znaczenie w zakresie stawiania wniosków na temat skuteczności leczenia PNH ma normalizacja stężenia LDH oraz uniknięcie przetoczeń. Wartości stężenia LDH przekraczające ponad 1,5 x górną granicę normy sugerują występowanie hemolizy, a co za tym idzie oznaczają niską skuteczność leczenia. Uniknięcie przetoczeń jest jednym z zasadniczych celów leczenia PNH. Brak konieczności wykonania przetoczenia krwi świadczy o wysokiej kontroli aktywności choroby. W ramach niniejszej analizy wykazano, że rawulizumab jest nie gorszy od ekulizumabu zarówno w normalizacji stężenia LDH, jak i unikaniu konieczności przetaczania krwi u chorych poddanych terapii. Wniosek ten dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia.

Hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona dla wszystkich analizowanych w badaniach punktów końcowych. Należy podkreślić, że choć granica istotności statystycznej pozwalająca wnioskować o wyższej skuteczności RAW względem EKU nie została osiągnięta, to uzyskane wyniki sugerują wyższą skuteczność rawulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Istotnym zagadnieniem związanym z kontrolą przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii jest kwestia występowania przełomów hemolitycznych. Ze względu na przyczynę wystąpienia, wyróżnić można trzy typy BTH:



- związany z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu – definiowany jako zbieżny w czasie z wystąpieniem stężenia wolnego C5  $\geq 0,5$  ug/ml;
- związany ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CAC, ang. *complement-amplifying condition-related*) – definiowany jako zbieżny w czasie ze zdarzeniem wzmagającym aktywność układu dopełniacza (np. infekcja, uraz, ciąża);
- niezwiązany ani z podniesionym stężeniem wolnego C5 ani z CACs.

O ile przełom hemolityczny wynikający z pobudzenia aktywności układu dopełniacza lub z przyczyn innych niż podniesione stężenie wolnego C5 bądź CACs wydaje się być niezależny od wdrożonego leczenia, o tyle inhibicja białka C5 w osoczu w stopniu zapewniającym unikanie BTH jest istotną rolą terapii stosowanej u chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Terapia ekulizumabem, pomimo dobrej skuteczności, charakteryzuje się wzrostami stężenia wolnego białka C5 w osoczu chorego w końcowych okresach czasu pomiędzy kolejnymi podaniami leku. Sytuacja taka niesie ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych wywołanych niedostateczną inhibicją C5 i oznaczających realne pogorszenie stanu zdrowia osoby poddanej terapii. Rawulizumab jako związek charakteryzujący się dużo wyższą niż ekulizumab trwałością, zapewnia skuteczniejszą inhibicję stężenia C5, a co za tym idzie, niższe ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych.

Porównanie i charakterystykę przełomów hemolitycznych odnotowanych w trakcie badań klinicznych dotyczących porównania rawulizumabu i ekulizumabu przedstawiono w pracy *Brodsky 2020*. Wykazano, że terapia rawulizumabem zapewnia szybką i trwałą inhibicję stężenia wolnego białka C5 – w obydwu badaniach u chorych z grupy RAW stężenie wolnego C5 było niższe niż  $0,5$   $\mu\text{g/ml}$ . Jednocześnie analiza przyczyn wystąpienia epizodów BTH pokazała, że przekroczenie granicznej wartości stężenia C5 istotnie podnosi ryzyko wystąpienia przełomu hemolitycznego. Pokazano, że ryzyko wystąpienia BTH związanego z niewystarczającą inhibicją białka C5 (skorygowane o prawdopodobieństwo BTH z powodu wystąpienia zdarzeń wzmagających aktywność układu dopełniacza, lub niezwiązanego ani z nieodpowiednią inhibicją C5 ani z CACs) jest statystycznie istotnie niższe w grupie stosującej rawulizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (przyjmującej ekulizumab) – HR=0,  $p < 0,001$ .

Przeprowadzono analizę częstości występowania stężenia LDH  $\geq 2x$  GGN po wcześniejszej jej normalizacji (poniżej  $1,5 \times$  GGN). Zwiększona aktywność LDH jest czynnikiem świadczącym o niewystarczającej kontroli przebiegu choroby. Wykazano, że rawulizumab skuteczniej niż ekulizumab ogranicza częstość występowania stężenia LDH przekraczającego dwukrotnie górną granicę normy. Różnica między grupami wyniosła  $-11,7\%$  (95% CI:  $-20,7$ ;



-27,7) dla chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (badanie *Lee 2019*) oraz -11,2% (95% CI: -20,3; -2,4) dla chorych stabilnych klinicznie po terapii ekulizumabem (badanie *Kulasekararaj 2019*). W obu przypadkach różnica była istotna statystycznie.

Analizowano także czas do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego. Był on był statystycznie istotnie dłuższy w grupie stosującej rawulizumab niż w grupie leczonej ekulizumabem – wskaźnik HR=0,36 (95% CI: 0,13; 1,0; p=0,049).

Szacowana częstość występowania przełomów hemolitycznych w badaniu *Lee 2019* w przeliczeniu na 100 pacjento-lat poddanych terapii ekulizumabem była trzykrotnie wyższa niż w grupie stosującej rawulizumab. Oszacowano, że w trakcie terapii ekulizumabem można spodziewać się 21,5 przypadków BTH na 100 pacjento-lat, natomiast w trakcie leczenia rawulizumabem wartość ta wynosi 6,8 epizodów BTH. Dla badania *Kulasekararaj 2019* szacowana częstość występowania przełomów hemolitycznych w grupie leczonej ekulizumabem wyniosła 19,9 epizodów BTH na 100 pacjento-lat. Oszacowanie częstości BTH w przypadku leczenia rawulizumabem było niemożliwe ze względu na brak raportowanych epizodów BTH w tej grupie.

Zgromadzone dane pokazują, że rawulizumab w sposób szybki i trwały prowadzi do inhibicji białka C5, redukując istotnie ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych i pozwalając na skuteczną kontrolę choroby.

Profil bezpieczeństwa rawulizumabu był zbliżony do profilu ekulizumabu zarówno w przypadku badania dotyczącego chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, jak i osób, których stan kliniczny został ustabilizowany w trakcie leczenia ekulizumabem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. Ani w badaniu *Lee 2019*, ani w *Kulasekararaj 2019* nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.

Współcześnie funkcjonujący model współdzielenia decyzji dotyczącej leczenia zakłada współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem w zakresie doboru terapii optymalnej pod względem efektów leczniczych, ale także dostosowanej do indywidualnych potrzeb chorego. Z tego powodu istotne jest poznanie preferencji chorego dotyczących dostępnych opcji terapeutycznych. Pokazano, że rawulizumab jest terapią wybieraną przez chorych dużo częściej niż ekulizumab. 93% chorych, którzy mieli w historii choroby etapy leczenia zarówno rawulizumabem, jak i ekulizumabem, wskazało rawulizumab jako preferowany lek na napadową nocną hemoglobinurię. Za najistotniejsze punkty decydujące o wyborze rawulizumabu jako optymalnego sposobu leczenia uznano mniejszą niż w przypadku

---

ekulizumabu częstość infuzji, schemat leczenia pozwalający na planowanie aktywności, szeroko pojętą jakość życia, wygodny z punktu widzenia chorego sposób leczenia oraz skuteczność leku w całym okresie pomiędzy dwoma kolejnymi podaniami.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych. Uwzględnione w analizie badania nie były zaślepione, lecz zdecydowana większość ocenianych punktów końcowych była ściśle zdefiniowana i obiektywnie mierzona, dlatego też stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Ze względu na zróżnicowanie populacji badanej można uznać ją za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że rawulizumab jest niezwykle wartościową opcją terapeutyczną pozwalającą chorym na unikanie przełomów hemolitycznych, jak również ze względu na schemat dawkowania wpływającą korzystnie na funkcjonowanie i jakość życia chorych.

---

## 8. Załączniki

### 8.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 55.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rawulizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)</i>	NCT02946463	Badanie trwające, zakończona rekrutacja uczestników	Alexion Pharmaceuticals	Eksperymentalne, randomizowane, z aktywną kontrolą, równoległe, otwarte, fazy III	Ocena rawulizumabu pod względem jego nie mniejszej skuteczności w porównaniu do ekulizumabu u dorosłych chorych na PNH, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza.	20.12.2016 r.	Planowana data zakończenia: styczeń 2023 r.
<i>A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab</i>	NCT03056040	Badanie trwające, zakończona rekrutacja uczestników	Alexion Pharmaceuticals	Eksperymentalne, randomizowane, z aktywną kontrolą, równoległe, otwarte, fazy III	Ocena rawulizumabu pod względem jego nie mniejszej skuteczności w porównaniu do ekulizumabu u klinicznie stabilnych dorosłych chorych na PNH, którzy byli leczeni ekulizumabem przynajmniej przez 6 miesięcy.	05.06.2017 r.	Planowana data zakończenia: marzec 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 2, Open-label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>	NCT02605993	Badanie trwające, zakończona rekrutacja uczestników	Alexion Pharmaceuticals	Eksperymentalne, sekwencyjne, otwarte, fazy II	Skrótowe podsumowanie bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności wielokrotnych dożylnych podań rawulizumabu u chorych na PNH, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza.	04.01.2016 r.	Planowana data zakończenia: marzec 2022 r.
<i>A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)</i>	NCT03406507	Badanie w fazie rekrutacji	Alexion Pharmaceuticals	Interwencyjne, otwarte, fazy III	Ocena farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD), bezpieczeństwa i skuteczności ALXN1210 u dzieci i młodzieży chorych na napadową nocną hemoglobinurię (PNH).	22.02.2018 r.	Planowana data zakończenia: sierpień 2022 r.
<i>An Open-Label, Inpatient, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients With</i>	NCT02598583	Badanie trwające, zakończona rekrutacja uczestników	Alexion Pharmaceuticals	Interwencyjne, otwarte, sekwencyjne	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki i immunogenności wielokrotnych dożylnych (IV) dawek ALXN1210 podawanych chorym z PNH, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem dopełniacza.	Listopad 2015 r.	Planowana data zakończenia: czerwiec 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>							

Data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2019 r.

## 8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 56.**
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]#	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	Ultomiris OR ravulizumab OR "ALXN-1810" OR "ALXN1810" OR "ALXN 1810" OR "ALXN-1210" OR "ALXN1210" OR "ALXN 1210"	16	19 <sup>^</sup>	45

#do każdego słowa dodano deskryptor [All Fields]

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza Cochrane Trials – 19

Data wyszukiwania: 02.12.2019 r.

## 8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 57.**
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	ravulizumab	0
	ultomiris	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	ravulizumab	12
	ultomiris	11
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	ravulizumab	1
	ultomiris	1
<b>WHO UMC</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca	ravulizumab	248

Baza	Strategia	Wynik
informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	ultomiris	248
FDA (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	ravulizumab	20
	ultomiris	20
The U.S. National Institutes of Health <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	ravulizumab	9
	ultomiris	4
EU Clinical Trials Register <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	ravulizumab	4
	ultomiris	2
URPLWMIPIB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	ravulizumab	0
	ultomiris	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 09.12.2019 r.

## 8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 8.4.1. ALXN1210-PNH-301

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2020)
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym</b></p> <p><b>Badanie obejmowało populację chorych wcześniej nie leczonych inhibitorami dopełniacza.</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją. Chorych przydzielono do 1 z 6 grup w oparciu o ilość jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w wywiadzie (0, 1-14 lub &gt;14 przetoczonych jednostek w czasie 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (włączenie chorych bez transfuzji w wywiadzie w ciągu roku poprzedzającego badanie ograniczono do poziomu 20%; stężenie hemoglobiny mierzono przed randomizacją i w ciągu 5 dni przed podaniem pierwszej dawki leku – jeśli wystąpiła taka konieczność, u chorych wykonywano transfuzję w celu uzyskania stężenia hemoglobiny wymaganego w protokole)) oraz aktywność LDH podczas badania przesiewowego (od 1,5 do &lt;3,0 x GGN lub ≥3 x GGN)*. Chorych w obrębie każdej z 6 utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU;</p>

**ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2020)**

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 2 (0,8%) z 246 zrandomizowanych chorych, w tym:

- nie utracono żadnego chorego z 125 chorych w grupie RAW w głównym etapie badania (1 (0,8%) chorego utracono na późniejszym etapie badania z powodu niezakwalifikowania się do etapu przedłużonego badania);
- 2 (1,6%) ze 121 w grupie EKU w tym: 1 (0,8%) chorego z powodu decyzji lekarza oraz 1 (0,8%) chorego z powodu decyzji chorego;

**Skala Jadad:** 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *full analysis set* – pełna populacja chorych), czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę RAW lub EKU i którzy poddani zostali  $\geq 1$  ocenie skuteczności po pierwszej infuzji. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. *safety set* – populacja chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa), czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku. Analizy farmakodynamicznej dokonano na wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku i posiadali możliwe do oceny dane farmakodynamiczne;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Alexion Pharmaceuticals, Inc.;

**Liczba ośrodków:** 123 (w 25 krajach w Azji i Pacyfiku, Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej);

**Okres obserwacji:** badanie składało się z 3 etapów (w publikacji Lee 2019 przedstawiono wyniki dla etapu głównego badania):

- etap skringingowy – 4 tygodnie;
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni);
- etap przedłużony badania – do 2 lat;

**Analiza statystyczna:** planowana wielkość próby (około 214 chorych) miała zapewnić 80% mocy do wykazania, iż RAW jest nie mniej skuteczny od EKU przy jednostronnym poziomie istotności  $\alpha=0,025$ , 10% wskaźniku utraty chorych i marginesie -20% dla różnicy w wartości wskaźnika unikania transfuzji (wymagana liczebność próby co najmniej 193 chorych). Oszacowana wielkość próby dla normalizacji LDH była mniejsza (wymagane 142 chorych by uzyskać 80% moc do wykazania, iż RAW jest nie mniej skuteczny od EKU).

Nie mniejszą skuteczność RAW ocenianą w oparciu o oba pierwszorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako: dolną granicę 95% przedziału ufności dla różnicy w wartości wskaźnika unikania transfuzji pomiędzy RAW i EKU większą niż 220% oraz dolną granicę 95% przedziału ufności dla OR RAW vs EKU dla normalizacji LDH większą niż OR wynoszące 0,39. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano w sposób hierarchiczny po wcześniejszym potwierdzeniu nie mniejszej skuteczności dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. W przypadku, kiedy nie mniejszą skuteczność wykazano dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, wyższość terapii oceniano z dwustronnym poziomem istotności 0,05 dla każdego parametru.

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- $\geq 18$ . R. ż.;
- udokumentowane rozpoznanie PNH, potwierdzone pomiarem czerwonych i białych krwinek z klonem granulocytów lub monocytów o wielkości przynajmniej 5% poprzez cytometrię przepływową o wysokiej czułości;
- aktywność LDH  $\geq 1,5 \times$  GGN w badaniu skringingowym;
- wystąpienie w czasie 3 miesięcy przed badaniem skringingowym  $\geq 1$  z wymienionych objawów podmiotowych lub przedmiotowych PNH: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość (stężenie hemoglobiny  $< 10$  g/dl), stwierdzone w wywiadzie poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia, zaburzenia erekcji;
- transfuzja koncentratu krwinek czerwonych spowodowana PNH;
- przestrzeganie określonych zasad zapobiegania ciąży w czasie trwania leczenia oraz 8 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku przez biorące udział w badaniu kobiety zdolne do zajścia w ciążę, a także mężczyzn, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę;
- przedstawienie pisemnej zgody na przestrzeganie zasad badania;
- w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia meningokokami (*Neisseria meningitidis*) wszyscy chorzy musieli zostać zaszczepieni w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. W przypadku chorych, u których szczepienia dokonano na  $< 2$  tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku, konieczne było przeprowadzenie leczenia z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu



**ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2020)**

upłygnięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia. W innych przypadkach rutynowe profilaktyczne leczenie antybiotykami było opcjonalne;

**Kryteria wykluczenia:**

- obecna lub uprzednia ekspozycja na działanie inhibitora dopełniacza;
- masa ciała <40 kg w badaniu skringingowym;
- przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie;
- zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie;
- stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia;
- w badaniu skringingowym liczba płytek krwi <30 x 10<sup>9</sup>/l (30 000/μl) lub całkowita liczba neutrofilii <0,5 x 10<sup>9</sup>/l (500/μl);
- czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w 1. Dniu badania;
- obecność gorączki (38 °C lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- zakażenie wirusem HIV (potwierdzone badaniem miana HIV-1 lub HIV-2);
- szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skringingowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy *in situ*, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu;
- stwierdzona w wywiadzie przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby (med. aktywne zapalenie wątroby), która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym;
- niestabilny stan kliniczny (med. niedokrwienie mięśnia sercowego, aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, zastoinowa niewydolność serca o ciężkim nasileniu, przewidywana potrzeba poważnej operacji w czasie 6 miesięcy od randomizacji, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH), który spowodowałby niestosowanie się chorego do ustalonego protokołu badania (med. wytycznych dotyczących transfuzji);
- jednoczesne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych (z wyłączeniem sytuacji, kiedy chory przyjmuje stałą dawkę przez przynajmniej 2 tygodnie przed pierwszym dniem badania);
- w wywiadzie nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku, w tym nadwrażliwość na białka mysie;
- kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące;
- kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w badaniu skringingowym lub w pierwszym dniu badania;
- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie jakiejkolwiek innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku w pierwszym dniu badania lub w czasie 5-ciokrotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej, w zależności który z czasów jest dłuższy;
- stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skringingowego;
- stwierdzona psychiczna lub jakakolwiek inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu, stwarzać jakiegokolwiek dodatkowe ryzyko lub powodować wystąpienie nieścisłości w przeprowadzonej ocenie stanu chorego lub uzyskanych wynikach badania.

**Dane demograficzne**

Parametr		RAW	EKU
Liczba chorych		125	121
Mężczyźni, n (%)		65 (52,0)	69 (57,0)
Wiek w momencie rozpoznania PNH, średnia (SD) [lata]		37,9 (14,9)/N=123	39,6 (16,7)/N=118
Wiek podczas podania pierwszej dawki badanego leku, średnia (SD) [lata]		44,8 (15,2)	46,2 (16,2)
Rasa, n (%)	Azjatycka	Ogółem	72 (57,6)
		Japończycy	19 (15,2)
	Biała		43 (34,4)
	Czarna lub Afroamerykańska		2 (1,6)
			57 (47,1)
			15 (12,4)
			51 (42,1)
			4 (3,3)

<b>ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2020)</b>			
	Indianie amerykańscy lub Ludy Natywne Alaski	1 (0,8)	1 (0,8)
	Inna	4 (3,2)	4 (3,3)
	Brak informacji	3 (2,4)	4 (3,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		68,2 (15,6)	69,2 (14,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		166,3 (9,0)	166,2 (10,7)
Aktywność LDH, średnia (SD) [j/l]		1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)
Aktywność LDH, n (%)	1,5 do <3 x GGN**	18 (14,4)	16 (13,2)
	≥3 x GGN	107 (85,6)	105 (86,8)
Chorzy, którzy otrzymali transfuzję koncentratu krwinek czerwonych w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania, n (%)	0 jednostek	23 (18,4)	21 (17,4)
	1-14 jednostek	79 (63,2)	78 (64,5)
	>14 jednostek	23 (18,4)	22 (18,2)
Czas od rozpoznania PNH do wyrażenia zgody na udział w badaniu, mediana (zakres) [lata]		3,8 (0; 41)/N=123	3,9 (0; 34)/N=118
Rozmiar klonu PNH, średnia (SD) [%]	Krwinki czerwone typu II	12,4 (20,5)/N=124	13,7 (17,7)/N=120
	Krwinki czerwone typu III	26,3 (17,2)/N=124	25,2 (16,9)/N=120
	Krwinki czerwone ogółem	38,4 (23,7)	38,7 (23,2)
	Granulocyty	84,2 (21,0)	85,3 (19,0)
	Monocyty	86,9 (18,1)	89,2 (15,2)
Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w wywiadzie, n (%)		17 (13,6)	25 (20,7)
Wynik w skali EORTC QLQ-C30***, średnia (SD) [%]	Ogólny stan zdrowia/jakość życia	56,1 (20,3)	57,5 (20,3)
	Funkcjonowanie fizyczne	76,6 (17,1)	76,4 (17,6)
	Zmęczenie	39,3 (22,7)	37,3 (23,4)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> rawulizumab i.v. – dawka ustalana w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka początkowa (1. Dzień): 2400 mg dla chorych o masie ciała ≥40 do &lt;60 kg, 2700 mg dla chorych o masie ciała ≥60 do &lt;100 kg, 3000 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg;</li> <li>• dawka podtrzymująca (15. Dzień, a następnie co 8 tygodni): 3000 mg dla chorych o masie ciała ≥40 do &lt;60 kg, 3300 mg dla chorych o masie ciała ≥60 do &lt;100 kg i 3600 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg.</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ekulizumab i.v., dawka początkowa 600 mg w 1., 8., 15. i 22. Dniu leczenia, a następnie dawka podtrzymująca 900 mg w 29. Dniu leczenia i co 2 następne tygodnie.</p> <p>Wszyscy chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokami w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia badania. Chorzy rozpoczynających leczenie w ciągu mniej niż 2 tygodni od szczepienia poddawano profilaktycznej terapii antybiotykami (przez co najmniej 2 tyg. po szczepieniu).</p>			

**ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2020)**

**Przedłużenie badania:** w etapie przedłużonym badania, trwającym do 2 lat, wszyscy chorzy stosowali rawulizumab. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy RAW kontynuowali dotychczasowy schemat terapii. Chorzy, którzy w głównym etapie badania otrzymywali ekulizumab stosowanie rawulizumabu rozpoczęli 183. Dnia badania od przyjęcia dawki początkowej, następnie otrzymywali dawki podtrzymujące (w 197. Dniu badania, następnie co 8 tygodni). Dawki początkującą i podtrzymujące ustalano w zależności od masy ciała chorego (zgodnie ze schematem opisanym powyżej).

**PUNKTY KOŃCOWE**

- unikanie przetoczeń;
- aktywność LDH;
- jakość życia;
- przełom hemolityczny;
- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
- przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- duże zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja PNH.

\*autorzy publikacji zaznaczyli, iż poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe (MAVE, ang. Major Adverse Vascular Events) nie stanowiły elementu kryteriów stratyfikacji randomizacji

\*\*GGN aktywności LDH wynosi 246 j/l (zakres normalny 120-246 j/l)

\*\*\*EORTC QLQ-C30, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale* – Kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem. Każda z podskal skali EORTC QLQ-C30 obejmuje zakres od 0 do 100%, gdzie wysoki wynik odpowiada wyższemu poziomowi odpowiedzi na leczenie. Wysoki wynik uzyskany w skali oceniającej funkcjonowanie odpowiada wysokiemu poziomowi funkcjonowania, natomiast wysoki wynik w skali oceniającej objawy odpowiada wysokiemu poziomowi obecności objawów

## 8.4.2. ALXN1210-PNH-302

**ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2020, Peipert 2019)**
**METODYKA**

**Badanie randomizowane, z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym**

**Badanie obejmowało populację chorych uprzednio leczonych ekulizumabem przez  $\geq 6$  miesięcy.**

**Opis metody randomizacji:** tak, przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją względem transfuzji krwi w wywiadzie (przebyta transfuzja krwi lub brak transfuzji w czasie 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku)\*. Chorych przydzielono do grup RAW i EKU w stosunku 1:1;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 6 (3,0%) ze 197 zrandomizowanych chorych, w tym:

- 2 (1,0%) chorych utracono z badania przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- 1 (1,0%) z 97 chorych w grupie RAW z powodu decyzji chorego;
- 3 (3,1%) z 98 chorych w grupie EKU, w tym: po 1 (1,0%) chorym z powodu: decyzji chorego, braku skuteczności stosowanej terapii oraz ciąży;

**Skala Jadad:** 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *full analysis set* – pełna populacja chorych) czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę RAW lub EKU. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. *safety set* – populacja chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa) czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku. Analizy farmakodynamiki dokonano na wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku i posiadali możliwe do oceny dane farmakodynamiczne;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Alexion Pharmaceuticals, Inc.;

**ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2020, Peipert 2019)**

**Liczba ośrodków:** 49 (w 11 krajach);

**Okres obserwacji:** badanie składało się z 3 etapów (w publikacji *Kulasekararaj 2019* przedstawiono wyniki dla etapu głównego badania):

- etap skringingowy – 4 tygodnie;
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni);
- etap przedłużony badania – do 2 lat;

**Analiza statystyczna:** Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła procentowa zmiana aktywności LDH w 183. Dniu badania względem wartości otrzymanej w badaniu skringingowym. Planowana wielkość próby (około 192 chorych) miała zapewnić 90% mocy do wykazania nie mniejszej skuteczności RAW w stosunku do EKU, przy jednostronnym poziomie istotności  $\alpha=0,025$ , 10% wskaźniku utraty chorych i marginesie -15% dla różnicy w zmianie aktywności LDH uzyskanej w 183. Dniu badania względem wartości uzyskanej w badaniu skringingowym.

Nie mniejsza skuteczność terapii RAW względem EKU była uznawana w przypadku, kiedy dolna granica przedziału ufności (95% CI) dla różnicy RAW vs EKU była większa niż margines braku niższości, który wynosił -15%.  $P_{inf} < 0,0006$  dla wszystkich punktów końcowych.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były analizowane pod kątem nie mniejszej skuteczności RAW względem EKU w sposób hierarchiczny, pod warunkiem, że dla pierwszorzędowego punktu końcowego ustalono nie mniejszą skuteczność RAW. W przypadku, kiedy ustalono nie mniejszą skuteczność RAW względem EKU dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, większą skuteczność RAW vs EKU oceniano hierarchicznie, stosując 2-stronny poziom 0,05 dla każdego parametru, we wcześniej ustalonej kolejności punktów końcowych. Jeśli w jakimkolwiek przypadku nie wykazano nie mniejszej skuteczności lub większej skuteczności RAW, wszystkie kolejnych testów nie przeprowadzano;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- $\geq 18$ . r.ż.;
- udokumentowane rozpoznanie PNH, potwierdzone pomiarem czerwonych i białych krwinek z klonem granulocytów lub monocytów o wielkości przynajmniej 5% poprzez cytometrię przepływową o wysokiej czułości;
- uzyskanie klinicznej stabilności podczas wcześniejszego leczenia EKU;
- stosowanie EKU zgodnie z zaleconym dawkowaniem przez  $\geq 6$  miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania;
- aktywność LDH  $\leq 1,5 \times$  GGN w badaniu skringingowym (próbka musiała zostać pobrana podczas wizyty w ośrodku przed podaniem infuzji, czyli w momencie najniższego stężenia EKU, a następnie poddana analizie w laboratorium centralnym);
- przestrzeganie określonych zasad zapobiegania ciąży w czasie trwania leczenia oraz 8 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku przez biorące udział w badaniu kobiety zdolne do zajścia w ciążę, a także mężczyzn, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę;
- przedstawienie pisemnej zgody na przestrzeganie zasad badania;
- w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia meningokokami (*Neisseria meningitidis*) wszyscy chorzy musieli zostać zaszczepieni w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku.
- W przypadku chorych, u których szczepienia dokonano na  $< 2$  tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku, konieczne było przeprowadzenie leczenia z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu upłynięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia. W innych przypadkach rutynowe profilaktyczne leczenie antybiotykami było opcjonalne;

**Kryteria wykluczenia:**

- aktywność LDH  $> 2 \times$  GGN w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania;
- stwierdzone w wywiadzie poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania;
- masa ciała  $< 40$  kg w badaniu skringingowym;
- przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie;
- zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie;
- stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia;
- w badaniu skringingowym liczba płytek krwi  $30 \times 10^9/l$  ( $30\ 000/mm^3$ ) lub całkowita liczba neutrofilii  $< 0,5 \times 10^9/l$  ( $500/\mu l$ );
- czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- obecność gorączki ( $38^\circ C$  lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- zakażenie wirusem HIV (potwierdzone badaniem miana HIV-1 lub HIV-2);

**ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2020, Peipert 2019)**

- szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skriningowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy *in situ*, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu;
- stwierdzona w wywiadzie przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby (med. aktywne zapalenie wątroby), która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym;
- niestabilny stan kliniczny (med. niedokrwienie mięśnia sercowego, aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, zastoinowa niewydolność serca o ciężkim nasileniu, przewidywana potrzeba poważnej operacji w czasie 6 miesięcy od randomizacji, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH), który spowodowałby niestosowanie się chorego do ustalonego protokołu badania (med. wytycznych dotyczących transfuzji);
- jednoczesne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych (z wyłączeniem sytuacji, kiedy chory przyjmuje stałą dawkę przez przynajmniej 2 tygodnie przed pierwszym dniem badania);
- w wywiadzie nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku, w tym nadwrażliwość na białka mysie;
- kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące;
- kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w badaniu skriningowym lub w pierwszym dniu badania;
- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie jakiegokolwiek innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku w pierwszym dniu badania lub w czasie 5-ciokrotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej, w zależności który z czasów jest dłuższy;
- stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skriningowego;
- stwierdzona psychiczna lub jakokolwiek inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego w uczestnictwie w badaniu, stwarzać jakiegokolwiek dodatkowe ryzyko lub powodować nieścisłości w przeprowadzonej ocenie stanu chorego lub uzyskanych wynikach badania.

**Dane demograficzne**

Parametr		RAW	EKU	
Liczba chorych		97	98	
Mężczyźni, n (%)		50 (51,5)	48 (49,0)	
Wiek w momencie rozpoznania PNH, średnia (SD) [lata]		34,1 (14,4)	36,8 (14,1)	
Wiek podczas podania pierwszej dawki badanego leku, średnia (SD) [lata]		46,6 (14,4)	48,8 (14,0)	
Rasa, n (%)	Biała	50 (51,5)	61 (62,2)	
	Azjatycka	Ogółem	23 (23,7)	19 (19,4)
		Japończycy	5 (5,1)	7 (7,1)
	Afroamerykańska	5 (5,1)	3 (3,1)	
	Inna/mieszana	3 (3,1)	1 (1,0)	
	Nieokreślona/nieznana	16 (16,5)	14 (14,3)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		72,4 (16,8)	73,4 (14,6)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]		168,3 (10,1)	168,8 (9,9)	
Czas stosowania EKU przed pierwszą infuzją w badaniu, średnia (SD) [lata]		6,0 (3,5)	5,6 (3,5)	
Chorzy, którzy otrzymali transfuzję krwi w czasie 1 roku przed pierwszą infuzją w badaniu, n (%)		13 (13,4)	12 (12,2)	
Czas od rozpoznania PNH do wyrażenia zgody na udział w badaniu, średnia (SD) [lata]		12,4 (8,4)	11,9 (9,4)	
Aktywność LDH, średnia (SD) [j/l]**		228,0 (48,7)	235,2 (49,7)	



ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2020, Peipert 2019)			
Rozmiar klonu PNH, średnia (SD) [%]	Krwinki czerwone typu II	14,9 (19,6)	16,3 (23,6)
	Krwinki czerwone typu III***	44,6 (30,5)	43,5 (29,7)
	Krwinki czerwone ogółem	60,6 (32,5)	59,5 (31,4)
	Granulocyty	82,6 (23,6)	84,0 (21,4)
	Monocyty	85,6 (20,5)	86,1 (19,7)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]^		110,8 (18,4)	109,1 (18,4)
Stężenie haptoglobiny, średnia (SD) [g/l]^^		0,283 (0,235)	0,255 (0,174)
Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w wywiadzie, n (%)		28 (28,9)	22 (22,4)
Niedokrwistość aplastyczna w wywiadzie, n (%)		34 (35,0)	39 (39,8)
Wynik w skali EORTC, średnia (SD) [%]^^^	Ogólny stan zdrowia/jakość życia	75,3 (17,2)	69,5 (16,5)
	Funkcjonowanie fizyczne	88,3 (17,2)	87,6 (14,9)
	Zmęczenie	25,5 (22,6)	26,3 (21,7)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> rawulizumab i.v. – dawka ustalana w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka początkowa (1. Dzień): 2400 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 40</math> do <math>&lt; 60</math> kg, 2700 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 60</math> do <math>&lt; 100</math> kg, 3000 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 100</math> kg;</li> <li>• dawka podtrzymująca (15. Dzień, a następnie co 8 tygodni): 3000 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 40</math> do <math>&lt; 60</math> kg, 3300 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 60</math> do <math>&lt; 100</math> kg i 3600 mg dla chorych o masie ciała <math>\geq 100</math> kg.</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ekulizumab i.v., dawka 900 mg w 1. Dniu leczenia i następnie co 2 tygodnie.</p> <p><b>Przedłużenie badania:</b> w etapie przedłużonym badania, trwającym do 2 lat, wszyscy chorzy stosowali rawulizumab. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy RAW kontynuowali dotychczasowy schemat terapii. Chorzy, którzy w głównym etapie badania otrzymywali ekulizumab stosowanie rawulizumabu rozpoczęli 183. Dnia badania od przyjęcia dawki początkowej, następnie otrzymywali dawki podtrzymujące (w 197. Dniu badania, następnie co 8 tygodni). Dawki początkującą i podtrzymującą ustalano w zależności od masy ciała chorego (zgodnie ze schematem opisanym powyżej).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność LDH;</li> <li>• przełom hemolityczny;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• unikanie przetoczeń;</li> <li>• stabilizacja stężenia hemoglobiny;</li> <li>• przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;</li> <li>• duże zdarzenia naczyniowe;</li> <li>• preferencje chorych co do rodzaju terapii;</li> <li>• kliniczna manifestacja PNH.</li> </ul>			

\*autorzy publikacji zaznaczyli, iż poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe (MAVE, ang. *Major Adverse Vascular Events*) nie stanowiły elementu kryteriów stratyfikacji randomizacji

\*\*prawidłowy zakres aktywności LDH wynosi od 120 do 246 j/l

\*\*\*erytrocyty z całkowitym niedoborem białek zakotwiczonych przez glikozylofosfatydyloinozytol, w tym białek regulatorowych dopełniacza CD59 i CD55

^zakres prawidłowy wynosi od 11,5 do 16,0 g/dl (dla kobiet) i od 13,0 do 17,5 g/dl (dla mężczyzn)

^^zakres prawidłowy wynosi od 0,4 do 2,4 g/dl

^^^EORTC QLQ-C30, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale* – Kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw

---

Leczenia i Badań Nad Rakiem. Każda z podskal skali EORTC QLQ-C30 obejmuje zakres od 0 do 100%, gdzie wysoki wynik odpowiada wyższemu poziomowi odpowiedzi na leczenie. Wysoki wynik uzyskany w skali oceniającej funkcjonowanie odpowiada wysokiemu poziomowi funkcjonowania, natomiast wysoki wynik w skali oceniającej objawy odpowiada wysokiemu poziomowi obecności objawów

---

## 8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 58.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Ristano 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący farmakokinetyki i farmakodynamiki rawulizumabu i ekulizumabu.	Risitano A.M., Peffault De Latour R., Rottinghaus S.T., i.in.; <i>Ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal He-moglobinuria: A prospective analysis on the deepness of C5 inhibition based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and breakthrough hemolysis observed in two phase 3 randomized, multicenter studies.</i> Haematologica. Conference: 47 <sup>th</sup> Congress of the Italian Society of Hematology. Italy. 104 (Supplement 2) (pp 25), 2019. Date of Publication: October 2019
<b>McKeage 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	McKeage K., Lyseng-Williamson K.A.; <i>Ravulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a profile of its use.</i> Springer Nature 2019
<b>Levy 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania stopnia utraty produktywności wśród chorych na PNH leczonych RAW lub ECU.	Levy AR, Tomazos I, Patel Y, Donato B MK, Briggs A; <i>Comparison of Lost Productivity due to Eculizumab and Ravulizumab Treatments for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States;</i> VALUE IN HEALTH S377, MAY 2019
<b>Tomazos 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący kosztów	Tomazos I, Sierra R, Cheung A, Brodsky R, I in.; <i>Cost Burden of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria on Eculizumab Treatment;</i> VALUE IN HEALTH S376, MAY 2019
<b>Oconnell 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy ekonomicznej.	Oconnell T, Buessing MG, Johnson SJ, I in.; <i>Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Aadult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria;</i> VALUE IN HEALTH S341, MAY 2019
<b>Schrezenmeier 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrat podsumowujący dane pochodzące z publikacji głównych.	Schrezenmeier H, Lee JW, Rottinghaus ST, I in.; <i>Results from a phase 3, multicenter, noninferiority study of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab (ECU) in adult patients (PTS) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) I to complement inhibitors (CI);</i> Oncol Res Treat 2018;41(suppl 4):332
<b>Peffault De Latour 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Praca dotycząca farmakokinetyki i farmakodynamiki rawulizumabu i ekulizumabu.	Peffault De Latour R, Mitchell L, Brodsky RA, I in.; <i>Ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pharmacokinetics and pharmacodynamics observed in two Phase 3 randomized, multicenter studies;</i>



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			British Journal of Haematology, 2019, 185, (Suppl. 1), 3-202
<b>Brodsky 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny podsumowujący dane na temat przełomów hemolitycznych, do analizy włączono publikację pełnotekstową.	Brodsky RA, Hill A, Peffault De Latour R, I in.; <i>A prospective analysis of breakthrough haemolysis in two Phase 3 randomised studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; British Journal of Haematology, 2019, 185, (Suppl. 1), 3-202
<b>Brodsky 2019a</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny podsumowujący dane na temat przełomów hemolitycznych, do analizy włączono publikację pełnotekstową.	Brodsky RA, De Latour RP, Rottinghaus ST, I in.; <i>A prospective analysis of breakthrough hemolysis in 2 phase 3 randomized studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> ; Blood, 2018, 132, added to CENTRAL: 31 March 2019, 2019 Issue 3
<b>Roth 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Badania fazy 1b/2 mające na celu ustalenie optymalnej dawki leku.	Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, I in.; <i>Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies</i> ; Society of Hematology, 11 SEPTEMBER 2018 x VOLUME 2, NUMBER 17

## 8.6. Skale oceny jakości badań

**Tabela 59.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 60.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak

Pytanie		Publikacja
		Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- <5 punktów – przegląd o niskiej jakości;
- ≥5 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości;
- ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 61.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 62.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (med. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 63.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, med. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
<b>Porównywalność</b>		
		..... (max. ****)

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (med. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	..... (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 64.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (med. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	..... (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (med. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ****)
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		

	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 65.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (med. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 66.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest <sup>5</sup>



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *145 randomized controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 67.**

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

**Tabela 68.**

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

## 8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 69.**
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	TAK Rozdział: 3.2, 3.3, 0
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	NIE Uzasadnienie: Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie charakterystyki populacji i technologii medycznej
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział: 3.9 i 3.10
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział: 3.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział: 8.2, 8.3

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi  
w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	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	TAK Rozdział: 3.43.2, , 8.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział: 8.3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 8.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 8.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 8.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 8.3
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 8.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 8.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 8.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział: 3.9, 3.10, 3.11, 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 3.13

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	19
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	25
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Lee 2019</i> oraz <i>Kulasekararaj 2019</i> .....	30
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania <i>Kulasekararaj 2019</i> i <i>Lee 2019</i> .....	41
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	43
Tabela 6. Częstość występowania uniknięcia przetoczeń .....	47
Tabela 7. Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH .....	48
Tabela 8. Zmiana aktywności LDH .....	49
Tabela 9. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH .....	49
Tabela 10. Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH .....	50
Tabela 11. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F .....	50
Tabela 12. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F .....	51
Tabela 13. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 .....	51
Tabela 14. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 .....	52
Tabela 15. Częstość występowania przełomu hemolitycznego .....	53
Tabela 16. Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych .....	54
Tabela 17. Częstość występowania stężenia LDH $\geq 2x$ GGN .....	55

---

<b>Tabela 18. Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny</b> .....	56
<b>Tabela 19. Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek</b> .....	56
<b>Tabela 20. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek</b> .....	57
<b>Tabela 21. Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych</b> .....	57
<b>Tabela 22. Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH</b> .....	58
<b>Tabela 23. Zmiana aktywności LDH</b> .....	61
<b>Tabela 24. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH</b> .....	62
<b>Tabela 25. Częstość występowania przełomu hemolitycznego</b> .....	62
<b>Tabela 26. Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych</b> .....	63
<b>Tabela 27. Częstość występowania stężenia LDH <math>\geq 2x</math> GGN</b> .....	64
<b>Tabela 28. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F</b> .....	65
<b>Tabela 29. Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F</b> .....	65
<b>Tabela 30. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F</b> .....	66
<b>Tabela 31. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30</b> .....	66
<b>Tabela 32. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30</b> .....	67
<b>Tabela 33. Częstość występowania uniknięcia przetoczeń</b> .....	67
<b>Tabela 34. Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny</b> .....	68
<b>Tabela 35. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek</b> .....	69
<b>Tabela 36. Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych</b> .....	69
<b>Tabela 37. Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH</b> .....	70
<b>Tabela 38. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii</b> .....	71

---

---

<b>Tabela 39. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>75</b>
<b>Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania .....</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 43. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>83</b>
<b>Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących lek Ultomiris® (działania występujące u <math>\geq 5\%</math> chorych stosujących RAW lub EKU) .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabela 49. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rawulizumabem.....</b>	<b>103</b>
<b>Tabela 50. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania raportowanych przełomów hemolitycznych .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabela 52. Częstość występowania raportowanych przełomów hemolitycznych oraz ich przyczyny .....</b>	<b>109</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania wzrostu stężenia LDH (<math>\geq 2x</math> GGN) bez towarzyszących objawów hemolizy.....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 54. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii .....</b>	<b>112</b>

---

---

<b>Tabela 55. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rawulizumabu w populacji docelowej.....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 57. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>126</b>
Tabela 58. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	136
Tabela 59. Kryteria Cook.....	137
Tabela 60. Skala AMSTAR.....	138
Tabela 61. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	139
Tabela 62. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	140
<b>Tabela 63. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 64. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>141</b>
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	143
<b>Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>146</b>
<b>Tabela 68. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>146</b>
Tabela 69. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	147

---



## 10. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji</b> .....	22
<b>Rysunek 2. Średnia procentowa zmiana stężenia LDH (na podstawie <i>Kulasekararaj 2019a</i>)</b> .....	61
Rysunek 3. Czas do wystąpienia przełomu hemolitycznego z dowolnej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019. Na podstawie [Brodsky 2021 Appendix].....	111
Rysunek 4. Czas do wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją stężenia białka C5, skorygowany o ryzyko wynikające z CACs lub innej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019. Na podstawie [Brodsky 2021 Appendix].....	111

## 11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
Chandran 2007	Chandran V., Bhella S., Schentag C., Gladman D. D., <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis</i> , Ann Rheum Dis 2007;66:936–939
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Golon 2017	Golon K., Kaczmarek-Borowska B., <i>Zespół Przewlekłego Zmęczenia u Chorych z Rozpoznaniem Nowotworu Złośliwego</i> , Problemy Nauk Stosowanych, 2017, Tom 6: 127-134
Hazlewood 2018	Hazlewood G. <i>Measuring patient preferences: an overview of methods with a focus on discrete choice experiments</i> . Rheum Dis Clin N Am 2018, 44(2):337-47
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 10.02.2020)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Lee 2013	Lee W. J., Jang J. H., Kim J. S., i in., <i>Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry</i> , International Journal of Hematology 2013, 97(6): 749-757
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 10.02.2020)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Santagostino 2019	Santagostino A., Lombardi L., Dine G., Hirsch P., Misra A.C., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with a Distinct Molecular Signature Diagnosed Ten Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia</i> , Case Rep Hematol. 2019, 2019: 8928623

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Schrezenmeier 2014	Schrezenmeier H., Muus P., Socié G., i in., <i>Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry</i> , Haematologica 2014; 99 (5)
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Weitz 2013	Weitz I., Meyers G., Lamy T. i in., <i>Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> , Intern Med J. 2013 Mar;43(3):298-307
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Wytyczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Badania włączone do analizy</b>	
Brodsky 2020	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . Haematologica 2020, 105:xxx
Brodsky 2021	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . Haematologica 2021, 106(1): 230-37
Hill 2019	Hill A., Piątek C., Peffault de Latour R. i in., <i>Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies</i> . ASH 2019
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A. G., Hill A., Rottinghaus S. T., i in., <i>Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> . Blood 2019, 133(6):540-549
Kulasekararaj 2019a	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in. <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment</i> . ASH 2019
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong Lee Lee L. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study</i> , Blood 2019, 133(6): 530-539
Peipert 2019	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . PLoS ONE 2020; 15(9): e0237497
Peipert 2020	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab</i> .
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ADRReports 2019	<a href="https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages">https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages</a> (data dostępu: 10.02.2020)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
EMA 2019	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
FDA 2018	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
WHO UMC 2019	<a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 10.02.2020)