



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Alexion SAS Europe

Warszawa, 04.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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 problemu decyzyjnego 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"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis kierunków analiz; • Opis problemu zdrowotnego; • Opis rodzajów i jakości dowodów • Opis wyboru komparatorów.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis efektów zdrowotnych; • Opis epidemiologii i obciążenia chorobą; • Opis komparatora; • Opis problemu zdrowotnego.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji; • Opis skal; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Wyszukiwanie i opis wytycznych.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis epidemiologii i obciążenia chorobą.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis komparatora.

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 SAS Europe, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Wybór populacji docelowej.....	12
3.2. Definicja	13
3.3. Etiologia i patogenez.....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby.....	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	29
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT	44
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	47
4. Interwencja – rawulizumab	47
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rawulizumabu	50
5. Komparatory	50
5.1. Ekulizumab	51

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>aplastic anemia</i> – niedokrwistość aplastyczna
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
aHUS	ang. <i>atypical haemolytic-uraemic syndrome</i> – atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP	ang. <i>anchored proteins</i> – białka zakotwiczone
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATG	ang. <i>antithymocyte globulin</i> – antytymocytowa surowica krwi
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – przełom hemolityczny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CID	ang. <i>clinically important difference</i> – klinicznie istotna różnica
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CPNHN	ang. <i>Canadian PNH Network</i> – Kanadyjska Sieć dla PNH
DGHO	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej
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
FLAER	ang. <i>fluorescently labeled aerolysin</i> – aerolizyna znakowana fluorescencyjnie
GGN	górna granica normy
GPI	kotwica glikozylfosfatydyloinozytolowa
GPI-AP	ang. <i>GPI anchored proteins</i> – białka związane z GPI
HSC	ang. <i>hematopoietic stem cell</i> – krwiotwórcze komórki macierzyste
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
MAC	ang. <i>membrane attack complex</i> – kompleks atakujący błonę

Skrót	Rozwinięcie
MAVE	ang. <i>major adverse vascular events</i> – główne niepożądane zdarzenia naczyniowe
MCP	ang. <i>membrane cofactor protein</i> – błonowy kofaktor białkowy
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MZ	Minister Zdrowia
NK	ang. <i>natural killer</i> – naturalni zabójcy
PESG	ang. <i>PNH Education and Study Group</i> – grupa zrzeszająca naukowców zajmujących się zagadnieniem związanych z PNH
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIGA	ang. <i>phosphatidylinositol glycan class A</i> – glikan fosfatydyloinozytolu klasy A
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – nocna napadowa hemoglobinuria
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
TA	ang. <i>transfusion avoidance</i> – uniknięcie transfuzji
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris® (rawulizumab) podawanego w infuzji dożylniej co 8 tygodni, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

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. Napadowa nocna hemoglobinuria diagnozowana jest z wykorzystaniem metod cytometrii przepływowej. Przed wprowadzeniem na rynek leku będącego inhibitorem konwertazy C5 około 35% chorych umierało w ciągu 5 lat od otrzymania diagnozy, aktualnie śmiertelność sięga około 5%.

Według danych NFZ w 2018 r. w Polsce liczba chorych z rozpoznaniem napadowej nocnej hemoglobinurii wynosiła 90 osób. Szacowana liczebność chorych z diagnozą PNH w Polsce określona przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wynosiła od 53 do 100 chorych.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii sprowadza się do stosowania ekulizumabu, który w chwili obecnej jest jedyną opcją leczenia farmakologicznego. Leczenie wspomagające jest uzależnione od objawów choroby i może obejmować stosowanie erytropoetyny, transfuzje krwi lub koncentratu krwinek czerwonych, suplementację żelaza, witaminy B12 oraz kwasu foliowego oraz stosowanie leków przeciwzakrzepowych, immunosupresyjnych oraz steroidów. U chorych posiadających zgodnego dawcę można rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego, jednak ze względu na wysoką zachorowalność i śmiertelność związaną z przeszczepieniem, opcja ta rekomendowana jest dla niewielkiej grupy chorych, opornych na ekulizumab i terapię przeciwzakrzepową, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz cierpiących na znaczną niewydolność szpiku kostnego.

Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania rawulizumabu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®* i obejmuje dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Populację docelową dla leku Ultomiris® stanowią dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- u chorych stabilnych klinicznie po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wskazanie jest dodatkowo ograniczone szczegółowymi zapisami programu lekowego.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w oparciu o przeprowadzone badanie kwestionariuszowe. Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, iż liczba chorych, u których może być zastosowany lek Ultomiris® będzie wynosiła około 52 chorych w I roku refundacji oraz około 58 chorych w II roku refundacji.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie rawulizumab, podawany w formie infuzji dożylniej raz na 8 tygodni. Mechanizm działania rawulizumabu polega na specyficznym wiązaniu do białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 przez rawulizumab uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę (C5b-9). Rawulizumab nie wpływa na wczesne etapy aktywacji układu dopełniacza, co pozwala na zachowanie jego funkcji związanych z opsonizacją mikroorganizmów i usuwaniem kompleksów immunologicznych.

Lek ten stanowi niezwykle istotną opcję terapeutyczną dla chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Jego finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy komfortu chorych, w związku z redukcją ryzyka wystąpienia przełomów hemolitycznych oraz z powodu poprawy jakości życia związanej z mniejszą częstotliwością infuzji.

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej jest:

- **ekulizumab** podawany infuzji dożylniej raz w tygodniu przez 4 tygodnie (faza początkowa leczenia), a następnie (faza leczenia podtrzymującego) co 2 tygodnie (14 ± 2 dni) (produkt leczniczy Soliris®).

Efekty zdrowotne

Na bazie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny nasilenia objawów choroby, oceny ogólnego funkcjonowania chorego, oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami określonymi przez The Cochrane Collaboration.*

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie 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. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa rawulizumabu względem ekulizumabu.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla rawulizumabu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię istnieją dwa randomizowane badania (badanie *Lee 2019* oraz badanie *Kulasekararaj 2019*), które pozwolą na przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla badanej interwencji względem ekulizumabu (Soliris®).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w analizie klinicznej oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę [Dane od Wnioskodawcy] dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji i komparatora w populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® (rawulizumab) u chorych na napadową nocną hemoglobinurię, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Ultomiris® (rawulizumab), podawanego w postaci infuzji dożylniej co 8 tygodni, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris® [*ChPL Ultomiris®*], lek ten wskazany jest w terapii napadowej nocnej hemoglobinurii u chorych:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- u chorych stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wskazanie do stosowania rawulizumabu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®* i obejmuje dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Populację docelową dla leku Ultomiris® stanowią dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- u chorych stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Dodatkowo podlega ona zawężeniu określonemu szczegółowymi zapisami programu lekowego wnioskowanego dla rawulizumabu.



Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.2. Definicja

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) (ICD-10: D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, ang. *hematopoietic stem cell*), wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje podjednostkę enzymu uczestniczącego w syntezie glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI, ang. *glycosylphosphatidylinositol*), związku tłuszczowego stanowiącego kotwicę dla wielu białek błonowych (białka związane z GPI, GPI-AP, ang. *GPI anchored proteins*), między innymi dla białek będących inhibitorami układu dopełniacza. Efektem mutacji genu PIGA w multipotencjalnej komórce HSC jest powstanie nienowotworowej, klonalnej populacji komórek potomnych pozbawionych cząsteczek chroniących przed lizą wywołaną przez układ dopełniacza. Brak (lub niedobór) białek CD55 i CD59 na erytrocytach prowadzi do przewlekłej

hemolizy wewnątrznaczyniowej, okresowej hemoglobinurii, dystonii mięśni gładkich, niewydolności nerek oraz powikłań zakrzepowych [Spychalska 2013, Piekarska 2015].

Wyróżnia się trzy typy napadowej nocnej hemoglobinurii:

- postać klasyczna;
- postać PNH towarzysząca niedokrwistości aplastycznej;
- postać subkliniczna. [Brodsky 2014]

Postać klasyczna PNH dotyka najczęściej młode osoby. Charakteryzuje się ona przewlekłą anemią wywołaną przez wewnątrznaczyniową hemolizę spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza. Stan chorego dodatkowo mogą pogorszyć infekcje, zabiegi operacyjne, intensywny wysiłek fizyczny oraz picie alkoholu. Czynniki te są w stanie nasilić hemolizę na drodze dodatkowego pobudzania aktywności układu dopełniacza. W klasycznej postaci napadowej nocnej hemoglobinurii komórki PNH stanowią często ponad 50% granulocytów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) przekracza normę od 2 do 10 razy. Objawy kliniczne klasycznej postaci PNH obejmują anemię, hemoglobinurię (zwłaszcza w godzinach porannych, zjawisko to tłumaczy się faktem nocnych zmian pH i osmolarności), żółtaczkę, ból brzucha, problemy z przełykaniem, zaburzenia erekcji, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie. Często są również powikłania zakrzepowe i dotyczące pracy nerek. W postaci klasycznej napadowej nocnej hemoglobinurii nie obserwuje się zaburzeń funkcjonowania szpiku kostnego, istnieje jednak znacznie podwyższone w stosunku do populacji ogólnej ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*). [Spychalska 2015]

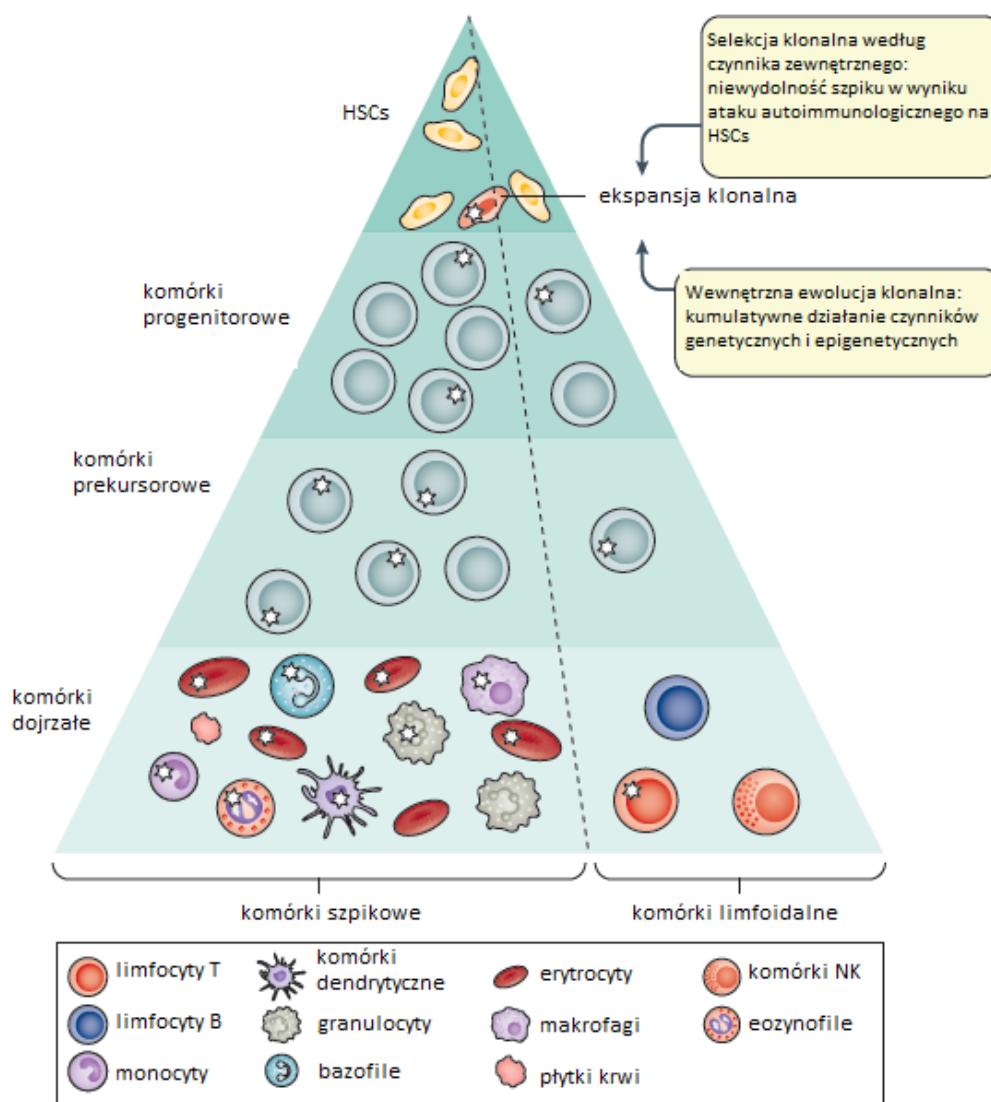
W przypadku PNH towarzyszącej niedokrwistości aplastycznej (AA, ang. *aplastic anemia*) w krwi chorych granulocyty PNH stanowią od 25% do 50% komórek. Obraz kliniczny choroby jest zdominowany przez objawy niewydolności szpiku kostnego, hemoliza wewnątrznaczyniowa nie jest mocno nasiloną, stężenie LDH wynosi około 1,5 x normy. [Devalet 2015]

Subkliniczna postać PNH dotyczy osób, w krwi których obecnych jest mniej niż 25% granulocytów PNH (u większości chorych z subklinikzną postacią PNH wartość ta nie przekracza 1%) i nie obserwuje się u nich biochemicznych ani klinicznych objawów choroby [Devalet 2015, Spychalska 2013].

3.3. Etiologia i patogeneza

W zdecydowanej większości przypadków rozwój napadowej nocnej hemoglobinurii jest efektem uszkodzenia genu PIGA. Gen ten zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu X, koduje białko o długości 484 aminokwasów. U chorych na napadową nocną hemoglobinurię zidentyfikowano wiele różnych mutacji genu PIGA, większość z nich zlokalizowana jest w obrębie eksonu 2, w którym zawarta jest ponad połowa sekwencji kodującej białko. Większość mutacji to niewielkie delecje lub insercje (1-2 pary zasad) prowadzące do przesunięcia ramki odczytu i skutkujące syntezą białka pozbawionego oryginalnej funkcjonalności, lub ze znacznie obniżoną aktywnością [Brodsky 2014]. Ze względu na fakt, że zmiana genetyczna pojawia się w multipotencjalnych komórkach krwiotwórczych, efekt mutacji jest obecny we wszystkich liniach komórek krwi. We krwi osoby chorej na PNH obecne są również prawidłowe komórki krwi, a stosunek komórek zdrowych do niosących mutację zmienia się wraz z czasem trwania choroby [Spychalska 2013].

Rysunek 1. Ekspansja klonalna komórek PNH.



Napadowa nocna hemoglobinuria jest efektem pojawiania się mutacji PIGA w multipotencjalnej komórce hematopoetycznej. Pojawianie się objawów klinicznych choroby jest poprzedzone ekspansją klonu PNH, czyli rozprzestrzenieniem się nieprawidłowych komórek w krwiobiegu i szpiku kostnym osoby chorej. Źródło: Opracowanie własne na podstawie [Hill 2017].

Rozwinięcie się napadowej nocnej hemoglobinurii jest wynikiem powstania mutacji PIGA w multipotencjalnej, posiadającej zdolność do samoodnawiania się macierzystej komórce krwiotwórczej oraz osiągnięcia przez komórki potomne niosące defekt genetyczny przewagi klonalnej nad prawidłowymi komórkami krwi [Brodsky 2014]. Niewielkie ilości krwinek GPI(-) (0,002%) obecne są w krwiobiegu osób zdrowych, nie ulegają jednak rozprzestrzenieniu oraz dominacji nad prawidłowymi komórkami. Ich obecność tłumaczy się faktem zajścia mutagenyzy na późniejszych niż komórka macierzysta etapach hematopoezy. Kwestia sposobu, w jaki komórki niosące mutację PIGA uzyskują przewagę nad komórkami bez mutacji

nie jest do końca wyjaśniona. Istnieją teorie mówiące o pozytywnej selekcji na skutek ich odporności na atak immunologiczny na komórki szpiku, mniejszej wrażliwości na apoptozę i braku (lub obniżonej ekspresji) białek będących celem ataku komórek NK (ang. *Natural Killer*) oraz limfocytów T. Istnieją również doniesienia, że ekspansja komórek niosących mutację PIGA jest wynikiem ich zwiększonej ruchliwości (zarówno w obrębie szpiku, jak i przedostawania się do krwi obwodowej). Ruchliwość jest tłumaczona obniżoną adhezją nieprawidłowych komórek, a co za tym idzie łatwiejszą migracją. Zakłada się, że komórki GPI(-) wypierają prawidłowe macierzyste komórki krwiotwórcze w trakcie zasiedlania nisz szpikowych oraz są w stanie przemieszczać się do krwi, reagując na wzrost stężenia czynnika chemotaktycznego uwalnianego przez erytrocyty w trakcie ich lizy [Spychalska 2013].

Układ dopełniacza jest elementem wrodzonej odporności immunologicznej. Jest on tworzony przez około 40 białek, których zadaniem jest wspomaganie fagocytozy, wzmacnianie istniejącej reakcji zapalnej oraz ochrona przed czynnikami patogennymi. Dopełniacz aktywowany jest kaskadowo – każdy kolejny czynnik aktywuje następny [Klaska 2007].

Istnieją trzy drogi aktywacji układu dopełniacza:

- ⊗ klasyczna;
- ⊗ alternatywna;
- ⊗ lektynowa [Klaska 2007].

Droga klasyczna aktywowana jest za pośrednictwem przeciwciał związanych z powierzchnią drobnoustrojów, ścieżka alternatywna jest nieswoista i polega na opsonizacji drobnoustrojów, co przyspiesza ich fagocytozę, droga lektynowa opiera się o oddziaływanie pomiędzy cząsteczkami cukru obecnymi na powierzchni bakterii a lektynami wiążącymi cukier. Efektem aktywacji dopełniacza jest powstanie kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*) oraz liza zaatakowanej komórki [Klaska 2007]. Komórki chronią się przed zniszczeniem przez układ dopełniacza poprzez działanie inhibitorów aktywacji. Obecne na błonie komórkowej białko CD55 skraca okres półtrwania konwertazy C3, utrudniając opsonizację komórek i ich fagocytozę. Białko CD59 uniemożliwia tworzenie kompleksu atakującego błonę, a co za tym idzie, chroni komórki przed lizą. Istotnym inhibitorem aktywacji układu dopełniacza jest również błonowy kofaktor białkowy (MCP, ang. *membrane cofactor protein*) wiążący podjednostki niektórych białek kaskady aktywacji dopełniacza. MCP obecny jest na wszystkich komórkach jądrowych organizmu. Erytrocyty nie posiadają jądra komórkowego, więc MCP nie stanowi dla nich źródła ochrony przed lizą. Ekspansja klonu komórek krwiotwórczych z mutacją PIGA skutkuje obecnością komórek krwi pozbawionych

mechanizmów chroniących przed rozpadem aktywowanym przez układ dopełniacza [Piekarska 2015].

Powodowana przez aktywację dopełniacza hemoliza wewnątrznaczyniowa prowadzi do uwalniania hemoglobiny do osocza. Dimery hemoglobiny wiążą się w kompleksy z obecną w osoczu haptoglobiną, a następnie są niszczone na drodze fagocytozy [Spychalska 2013]. Po wyczerpaniu się puli haptoglobiny wolna hemoglobina tworzy trwałe kompleksy z tlenkiem azotu (NO). Wolna hemoglobina jest poddawana filtracji w nerkach oraz ulega reabsorpcji zwrotnej w proksymalnych kanalikach nerkowych. W trakcie tego procesu z hemoglobiny uwalniane jest żelazo, które łączy się z toksyczną dla nerek hemosyderyną. Po przekroczeniu limitu reabsorpcji wolnej hemoglobiny w kanalikach nerkowych, pojawia się ona w moczu chorego (jest to zjawisko hemoglobinurii) [Piekarska 2015]. Wiązanie się hemoglobiny w nieodwracalne kompleksy z tlenkiem azotu prowadzi do powstawania jego niedoborów w organizmie chorego. Niedobór jest dodatkowo pogłębiany przez ograniczenie syntezy NO przez arginazę uwalnianą ze zlizowanych erytrocytów. Zakłada się, że duża część objawów klinicznych obecnych u chorych na PNH jest wynikiem toksycznego działania wolnej hemoglobiny i hemu (oraz kompleksów jakie tworzą) a także zbyt niskiej dostępności tlenu azotu w organizmie. Dystonia mięśni gładkich odpowiada za częste bóle brzucha i zaburzenia połykania (dysfagia). Niedobór NO prowadzi do zwężenia naczyń tętniczych, co może skutkować nadciśnieniem tętniczym i płucnym, zaburzeniami pracy nerek prowadzącymi do ich niewydolności i zaburzeniami erekcji [Devalet 2015, Spychalska 2013, Piekarska 2015]. Skłonność do zakrzepicy charakterystyczna dla napadowej nocnej hemoglobinurii jest wynikiem cytotoksycznego działania produktów rozpadu hemoglobiny na komórki śródbłonka oraz niewystarczającej regulacji aktywności trombocytów przez zbyt niskie stężenie tlenu azotu [Spychalska 2013, Piekarska 2015].

Niedobór tlenu azotu jest zależny od poziomu hemolizy i koreluje liniowo ze wzrostem aktywności dehydrogenazy mleczanowej w osoczu krwi, stanowiącej marker aktywności hemolizy [Piekarska 2015].

3.4. Rozpoznawanie

Badania diagnostyczne w kierunku ewentualnego rozpoznania napadowej nocnej hemoglobinurii powinny być prowadzone u chorych ze stwierdzoną hemolizą wewnątrznaczyniową oraz u osób z objawami niewydolności szpiku kostnego. Testy laboratoryjne u osób, u których podejrzewana jest PNH obejmują:

- pełną morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie poziomu retikulocytów;
- oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej;
- odczyn Coombsa [Hill 2017, DeZern 2018].

Do diagnostyki klinicznej PNH stosuje się cytometrię przepływową z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko białkom zakotwiczonym w błonie komórkowej przy pomocy kotwic GPI. Ze względu na fakt, że obecność kotwic GPI jest oceniana na podstawie obecności lub braku związanych z nimi białek, badanie ma charakter pośredni. W celu minimalizacji ryzyka uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (np. w przypadku wrodzonego niedoboru białka), analizie poddaje się co najmniej 2 białka związane z GPI. Istnieje także metoda bezpośrednio oceniająca obecność kotwic GPI, wykorzystująca inaktywowaną postać aerolizyny (toksyny bakteryjnej wiążącej się specyficznym do GPI) znaczonej barwnikiem fluorescencyjnym (FLAER, ang. *fluorescently labeled aerolysin*). W zależności od potrzeby, badania mogą charakteryzować się różną czułością zależną od liczby komórek poddanych analizie w cytometrze. Zalecana w międzynarodowych rekomendacjach czułość badania służącego rozpoznaniu i monitorowaniu klonu PNH u chorych z hemolizą lub zakrzepicą powinna wynosić 0,1%. Czułość metody może być w razie potrzeby zwiększona do 0,01%. Badanie w kierunku napadowej nocnej hemoglobinurii ma na celu, poza wykryciem i oceną liczebności klonu komórek PNH, również ocenę liczebności komórek typu II (charakteryzujących się niedoborem GPI-AP) i III (charakteryzujących się całkowitym brakiem GPI-AP). Materiałem do badania cytofluometrycznego jest pełna krew pobrana na antykoagulant. Badanie należy wykonać w ciągu 48 godzin (monocyty, granulocyty) lub 7 dni (erytrocyty przechowywane w warunkach chłodniczych) od pobrania materiału. Zaleca się by wstępne badanie w kierunku PNH było przeprowadzane na frakcji granulocytów, pozwalających na najbardziej adekwatną ocenę wielkości klonu komórek PNH. Zaletą granulocytów jako materiału służącego do oceny jest fakt, że brak białek związanych z GPI nie skraca czasu ich przeżycia, ich ilość nie jest zależna od przetaczania preparatów krwiopochodnych, a czas ich życia jest na tyle krótki (do 48 godzin w krwi obwodowej), że dobrze odzwierciedlają aktualny rozmiar populacji komórek z defektem GPI(-). Badanie cytometryczne można wykonywać na populacji monocytów, o ile ich liczba jest wystarczająca, nie należy oceniać limfocytów. Badanie erytrocytów stanowi uzupełnienie procesu diagnostycznego po wykryciu napadowej nocnej hemoglobinurii, służy również monitorowaniu rozwoju klonu komórek PNH oraz odpowiedzi na leczenie ekulizumabem. Jeżeli w badaniu wykorzystującym FLAER zostanie wykryta niewielka liczba komórek GPI(-)

(poniżej 1%), należy przeprowadzić dodatkowe badania oceniające ekspresję GPI-AP na dwóch różnych liniach komórek. Dla chorych z niewydolnością szpiku kostnego i bez objawów hemolizy zaleca się stosowanie wieloparametrowej, ultraczułej analizy cytometrycznej, pozwalającej na wykrycie śladowych (poniżej 0,01%) ilości komórek klonu PNH. Metoda ta jest wskazana także do monitorowania choroby resztkowej po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [Spychalska 2013, Piekarska 2015, Hill 2017, DeZern 2018].

Wyniki badania powinny przedstawiać informację o obecności klonu komórek PNH, odsetku komórek z defektem w poszczególnych liniach komórkowych oraz liczebności subpopulacji komórek typu II i III. Ilość komórek pozbawionych GPI nie przekraczająca 0,1% oznaczana jest jako „obecność nielicznych komórek o fenotypie PNH”, wartości z zakresu od 0,1 do 1,0% opisywane są jako „nieznaczny klon PNH”. Jeżeli ilość komórek GPI(-) przekracza 1%, jest to jednoznaczne z obecnością klonu PNH [Spychalska 2013, Piekarska 2015].

3.5. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Napadowa nocna hemoglobinuria jest chorobą o różnorodnym nasileniu objawów klinicznych, uzależnionym od odsetka komórek PNH w organiźmie chorego. Objawy kliniczne dotyczące większości osób chorych na PNH obejmują anemię, zakrzepicę, dystonię mięśni gładkich, zaburzenia w funkcjonowaniu szpiku kostnego i nerek, epizody hemoglobinurii i przewlekłe zmęczenie [Brodsky 2014, Spychalska 2013]. Przebieg historii naturalnej choroby różni się w zależności od pochodzenia etnicznego chorego. Zaburzenia szpiku kostnego obserwowane są w większym nasileniu u chorych pochodzenia azjatyckiego, mieszkańców wysp pacyficznych oraz Latinoamerykanów. U chorych pochodzenia europejskiego i u Amerykanów częściej występują epizody zakrzepicy oraz infekcje [Parker 2005].

Anemia w przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii jest następstwem hemolizy wywołanej przez aktywowany w sposób ciągły układ dopełniacza oraz uszkodzenia szpiku kostnego skutkującego zaburzeniami w produkcji komórek krwi. Podatność erytrocytów na lizę jest zależna od nasilenia niedoboru białek związanych z GPI (GPI-AP) na powierzchni błony komórkowej. Erytrocyty typu II charakteryzujące się częściowym niedoborem GPI-AP są 3-5 razy bardziej podatne na lizę w porównaniu do prawidłowych erytrocytów. Erytrocyty typu III są całkowicie pozbawione białek związanych z GPI, a ich wrażliwość na lizę jest 15-25 razy większa niż wrażliwość czerwonych krwinek z prawidłową ilością białek błonowych. Nagle

nasilenie hemolizy (przełom hemolityczny) może być wywołany przez infekcje, stany zapalne, zabiegi operacyjne lub silny stres [*DeZern 2015, Hill 2017*].

Zakrzepica jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Szacuje się, że jest odpowiedzialna za 40-67% zgonów wśród chorych na PNH, natomiast ponad 1/3 chorych (29-44%) doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia zakrzepowo – zatorowego. Częstość występowania zakrzepicy w przebiegu PNH może być niedoszacowana ze względu na bezobjawowy przebieg mikrozakrzepów (np. mikrozatorowości płucnej), które mogą jednak w znacznym stopniu upośledzać działanie narządów. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepu wzrasta wraz z nasilającą się hemolizą, a ona z kolei związana jest z rozwojem klonu komórek niosącego mutację skutkującą rozwojem PNH, aczkolwiek incydenty zakrzepowe obserwowane są także u osób, u których ilość nieprawidłowych komórek nie przekracza 10%. Zakrzepica w przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii dotyczy naczyń żylnych i tętniczych a zatory często zlokalizowane są w obrębie jamy brzusznej i mózgu. Istnieje wiele teorii dotyczących etiologii zakrzepicy w przebiegu PNH, które sugerują zależność procesu zarówno od hemolizy, aktywacji układu dopełniacza, jak i niedoboru białek związanych z GPI na powierzchni trombocytów [*Piekarska 2015, Spychalska 2013, DeZern 2015, Hill 2017*].

Przewlekła choroba nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) jest zaburzeniem dotykającym około 64% chorych na napadową nocną hemoglobinurię, powodującym 8-18% zgonów. Nerki ulegają uszkodzeniu na skutek działania hemosydeminy, przewlekłej hemoglobinurii, zaburzeń przepływu krwi w wyniku obniżonej dostępności tlenu azotu i mikrozakrzepów w naczyniach krwionośnych nerek. Przewlekła choroba nerek występuje często jednocześnie z zespołem Fanconiego polegającym na zaburzeniu absorpcji zwrotnej substancji drobnocząsteczkowych. Stabilizacja funkcji nerek w przebiegu PNH jest możliwa tylko w przypadku leczenia ekulizumabem, zwłaszcza na wczesnych etapach rozwoju CKD [*Piekarska 2015, Hill 2017*].

Ponad 2/3 chorych na napadową nocną hemoglobinurię doświadcza występowania duszności. Za przyczynę większości z nich uznaje się nadciśnienie płucne, będące efektem hemolizy wewnątrznaczyniowej oraz mikrozatorowości płucnej [*Piekarska 2015, Hill 2017*].

Większość chorych na napadową nocną hemoglobinurię doświadcza zaburzeń funkcjonowania szpiku kostnego, w niektórych przypadkach dochodzi do rozwoju poważnych chorób szpiku. U osób cierpiących na PNH występują niedobory hematopoetycznych komórek progenitorowych wszystkich linii. U 88-94% osób chorych na PNH obserwuje się występowanie niedokrwistości, u 41-72% występuje leukopenia, u 51-80% - trombocytopenia.

Niedobory granulocytów i płytek krwi wynikają z zaburzeń ich tworzenia w szpiku a zbyt mała ilość erytrocytów jest efektem hemolizy [Spsychalska 2013, DeZern 2015].

Dystonia mięśni gładkich objawiająca się bólami brzucha, pleców, skurczami przełyku, zaburzeniami przełykania (dysfagia) i zaburzeniami erekcji jest częstym objawem klinicznym napadowej nocnej hemoglobinurii. Zaburzenia te są efektem działania wolnej hemoglobiny uwalnianej ze zlizowanych erytrocytów. Wolna hemoglobina wiąże się z tlenkiem azotu ograniczając jego biodostępność, co powoduje między innymi skurcze mięśni gładkich. Dystonia mięśni gładkich jest szczególnie częsta u chorych z wysokim odsetkiem komórek PNH i mocno podniesionym poziomem dehydrogenazy mleczanowej [Hill 2017].

Przewlekłe zmęczenie towarzyszy większości osób chorych na PNH i nasila się dodatkowo w trakcie kryzysów hemolitycznych. U około połowy chorych obserwuje się epizody hemoglobinurii i żółtaczkę, nasilające się na skutek infekcji, zabiegów operacyjnych, intensywnego wysiłku fizycznego, ciąży lub nadmiaru przyjmowanego alkoholu [Hill 2017].

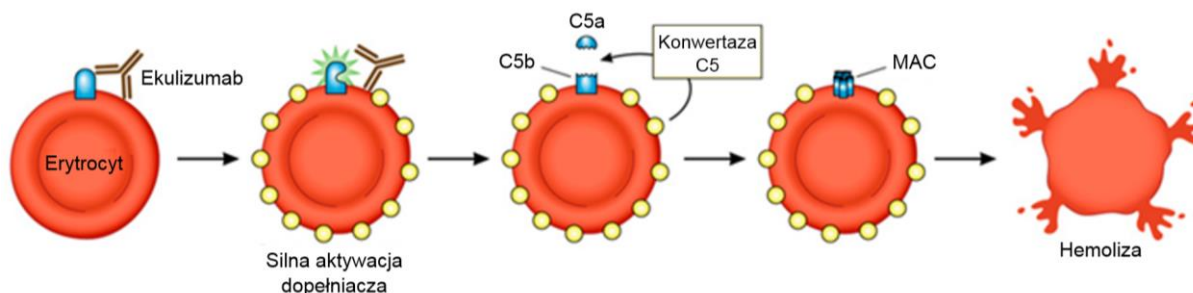
Przełom hemolityczny

Nocna napadowa hemoglobinuria 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 [Santagostino 2019].

Obecnie terapią z wyboru jest ekulizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które blokuje aktywację białka C5. Czynnikiem ograniczającym dla tej terapii jest ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych (BTH, ang. *breakthrough hemolysis*). BTH u niektórych chorych występuje pod koniec cyklu leczenia z powodu różnicy w szybkości metabolizowania leku, ale u około 10% chorych może być wywołane nieodpowiednim schematem dawkowania. Stężenie ekulizumabu musi pozostać na poziomie powyżej 35 µg/ml [Mohammed 2016]. Przez większość czasu ilość dopełniacza jaka jest wytwarzana przez organizm pozostaje na stałym poziomie, jednakże takie czynniki jak zakażenie, przebyte operacje czy ciąża mogą zwiększać jego stężenie. Przełomu hemolitycznego doświadcza chory, w momencie kiedy przyjmowany lek nie zapewnia wystarczającej ochrony aby zatrzymać ten proces [CAoPNHP 2018]. Zebrane dane dotyczące chorych z PNH wykazały, że od 11% do 27% osób leczonych ekulizumabem doświadcza przełomów hemolitycznych i może wymagać skrócenia odstępów między dawkami lub podawania wyższych dawek leku [Roth 2018]. Zastosowanie przerwy pomiędzy dawkami ekulizumabu wynoszącej powyżej 17 dni może wiązać się ze zwiększonym

ryzykiem wystąpienia przełomu hemolitycznego [Nakayama 2016]. Nawrót hemolizy może wystąpić na skutek przerwania terapii z jakiegokolwiek powodu, ponieważ nagromadzenie czerwonych krwinek PNH zwiększa się z upływem czasu poprzez ochronę komórek PNH typu II i III przed zniszczeniem w wyniku terapii, co może potencjalnie wywołać ciężką hemolizę [Mohammed 2016]. Wykazano, że ekulizumab wiąże się z białkiem dopełniacza C5 i poprzez zawadę sferyczną hamuje aktywność konwertazy C5 [Brodsky 2017, Harder 2016]. Jeżeli konwertaza C5 pozostaje aktywna, we krwi osoby chorej na PNH dochodzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej, w trakcie której układ dopełniacza jest aktywowany w pełni, tzn. aż do momentu wytworzenia kompleksu C5b, 6, 7, 8, 9 (MAC), który atakuje błonę erytrocytów. Wszystko to prowadzi do osmotycznej lizy krwinek czerwonych [Andryś 2018].

Rysunek 2. Schemat przebiegu hemolizy spowodowanej silną aktywacją układu dopełniacza.



Silna aktywacja układu dopełniacza (na przykład na skutek infekcji lub zabiegu operacyjnego) prowadzi do zmian konformacji białka C5, zerwania oddziaływania z ekulizumabem, stworzenia kompleksu atakującego błonę oraz wystąpienia hemolizy. Źródło: opracowanie własne na podstawie [Brodsky 2017].

Do typowych objawów kryzysu hemolitycznego należą dreszcze, nudności, odruchy wymiotne. Obserwuje się kolejno wzrost temperatury ciała, przyspieszenie bicia serca oraz duszności. Duże zagrożenie stanowi występujący w ciężkich przypadkach gwałtowny spadek ciśnienia oraz ostra niewydolność nerek [Almomen 2014, Roth 2018]. Zdarza się, że podczas przełomu hemolitycznego pojawiają się nowe objawy lub ich pogorszenie (zmęczenie, ciemny kolor moczu) lub nie pojawiają się żadne symptomy, a proces ten można wykryć jedynie wykonując odpowiednie badania krwi [CAoPNHP 2018]. Co bardzo ważne, wystąpienie przełomu hemolitycznego zwiększa ryzyko zakrzepicy, która jest główną przyczyną zgonów wśród chorych z PNH [Roth 2018].

W celu potwierdzenia zachodzącego procesu hemolizy, należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi. Wyniki, które świadczą o obecności hemolizy to:

- podwyższone stężenie bilirubiny;

- podwyższone stężenie retikulocytów;
- zwiększona aktywność LDH;
- niskie stężenie hemoglobiny [*Mohammed 2016*];
- stężenie CRP (ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne) $\geq 0,4$ mg/dl [*Nakayama 2016*].

3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby

Do momentu rejestracji produktu leczniczego Soliris® (ekulizumab) leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii opierało się na przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych, profilaktyce przeciwzakrzepowej oraz ewentualnym przeszczepianiu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (u chorych posiadających zgodnego dawcę). Po postawieniu diagnozy około 35% chorych umierało w czasie kolejnych 5 lat [*Piekarska 2015*]. Wprowadzenie na rynek ekulizumabu znacznie poprawiło rokowania dla chorych na PNH. Według badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii szacowane 5-cio letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem) [*Kelly 2011*].

Wszyscy chorzy z nowo rozpoznaną napadową nocną hemoglobinurią powinni być monitorowani pod kątem rozwoju (lub zaniku) klonu komórek PNH. W trakcie pierwszego roku po rozpoznaniu choroby badanie kontrolne powinno być wykonywane co 3-6 miesięcy, następnie co 6-12 miesięcy lub w przypadku występowania częstszych epizodów nasilonej hemolizy. Chorzy leczeni ekulizumabem powinni być poddani pierwszej kontroli po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Osoby po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych powinni być poddawani regularnym badaniom kontrolnym w celu wykrycia i nadzorowania ewentualnego rozwoju choroby resztkowej. Chorzy z niedokrwistością aplastyczną (AA) wymagają corocznego badania metodą wysokoczułą w kierunku możliwego pojawienia się klonu komórek PNH w ich organizmie [*Piekarska 2015, DeZern 2015*].

Zaleca się, by w trakcie leczenia ekulizumabem oznaczany był poziom dehydrogenazy mleczanowej, poziom retikulocytów, wykonywana morfologia i biochemia krwi obwodowej. W przypadku wystąpienia hemolizy zewnątrznaczyniowej zaleca się wykonanie bezpośredniego odczynu antyglobulinowego [*DeZern 2015*].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Nocna napadowa hemoglobinuria należy do grupy chorób sierocych, której zapadalność według światowych szacunków wynosi około 1,3/1 000 000/rok [*Piekarska 2015*]. Według EMA chorobowość PNH w Unii Europejskiej w wynosi 0,1/10 000 [*EMA 2015*]. Ze względu na rzadkie występowanie PNH dane dotyczące chorobowości i zapadalności na nią są bardzo ograniczone.

W celu określenia występowania i zapadalności na PNH na terenie Wielkiej Brytanii, zgromadzono dane dotyczące przeżycia chorych, u których rozpoznano PNH na określonym obszarze kraju z okresu od stycznia 1991 roku do lipca 2006 roku. W podanym okresie napadową nocną hemoglobinurię zdiagnozowano u 76 chorych. Obliczono, że przy wielkości populacji obszaru objętego badaniem wynoszącej 3,7 miliona osób (na podstawie brytyjskiego spisu ludności z 2001 roku) liczba zachorowań na PNH wynosi 0,13/1 000 000/rok. Ponadto oszacowano 15-letnią chorobowość, która wyniosła 15,9 na 1 000 000 osób [*Hill 2006*].

Odnaleziono 1 badanie, w którym analizowano dane pochodzące od 105 chorych z PNH zdiagnozowanych w latach 1995-2011 w polskim laboratorium Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Otrzymane wyniki mogą pozwolić na oszacowanie częstości rozpoznawania PNH w Polsce. Według autorów badania istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość chorych z Polski jest diagnozowana w tym laboratorium (ze względu na wieloletnie doświadczenie w rozpoznawaniu PNH). W ciągu 16 lat zdiagnozowano 105 chorych, co w przeliczeniu na populację Polski daje 6,6 przypadków/rok/38 mln mieszkańców. Biorąc pod uwagę światowe szacunki, w Polsce nowo obserwowanych przypadków powinno być około 38 rocznie. Różnica pomiędzy obserwowaną liczbą zachorowań (6,6/rok) a szacowaną liczbą przypadków (38/rok) wskazuje na duże niedodiagnozowanie napadowej nocnej hemoglobinurii. Według literatury, w pierwszym badaniu diagnostycznym klon PNH może pozostać niewykryty, natomiast pojawić się może dopiero w kolejnych badaniach [*Żupańska 2011*]. Niedooszacowanie to może

także wynikać z podstępnego przebiegu klinicznego oraz mylącej nazwy choroby, która wskazuje na jedynie niewielki fragment jej obrazu klinicznego [Piekarska 2015].

Cały skomplikowany proces związany z diagnozą napadowej nocnej hemoglobinurii ma wpływ zarówno na chorych, jak i na ich rodzinę. Część chorych biorących udział w ankiecie dotyczącej procesu diagnozowania PNH twierdziła, że czuła się zlekceważona przez personel medyczny, co wywoływało poczucie izolacji i lęku. Blisko 35% ankietowanych wskazało, że przed postawieniem diagnozy korzystali z konsultacji u 5 lub więcej specjalistów. Czas jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów choroby do ostatecznej diagnozy był różny. Większość chorych została zdiagnozowana przed upływem 2 lat od wystąpienia pierwszych symptomów, natomiast 37% zdiagnozowano znacznie później, nawet powyżej 5 lat od pojawienia się objawów choroby [Mitchell 2017].

Napadowa nocna hemoglobinuria jest rozpoznawana u obu płci i w każdej grupie wiekowej, jednakże w większości przypadków diagnozuje się ją u osób około 30 roku życia [Piekarska 2015, PNH-NORD].

Na podstawie szczegółowych wyliczeń przedstawionych w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia niniejszego raportu [AWSOZ] oszacowano liczbę chorych, u których może zostać zastosowany lek Ultomiris®. Liczebność populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Chorzy nieleczeni wcześniej ekulizumabem		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Łącznie		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Populację, w której wnioskowana technologia będzie zastosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie

danych zebranych w *Badaniu kwestionariuszowym*. Uwzględniając udziały w rynku określone na podstawie badania ankietowego oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną (Tabela 2.).

Tabela 2.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Wariant	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok
Chorzy nieleczeni wcześniej ekulizumabem		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Łącznie		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Pomimo stosowania najlepszej dostępnej terapii wspomagającej, wskaźnik 10-cio letniego przeżycia wśród chorych z PNH waha się od 50% dla chorych zdiagnozowanych w latach 1940-1970 [Hillmen 1995] do 75% wśród później rozpoznanych przypadków [Schrezenmeier 2014]. PNH wiąże się ze znacząco zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, które finalnie mogą prowadzić do uszkodzenia narządów i w 40-67% są powodem zgonu o znanej przyczynie. Chorzy z PNH zmagają się z uciążliwymi objawami, najczęściej zgłaszanym jest zmęczenie. Pozostałe, często występujące to duszności, ból głowy, ból brzucha, dysfagia, hemoglobinuria oraz w przypadku mężczyzn zaburzenia erekcji. Wymienione objawy mogą osłabiać chorego i znacząco obniżać jego jakość życia [Schrezenmeier 2014]. Na podstawie przeprowadzonej ankiety zauważono, że stres towarzyszący chorym był na normalnym poziomie, natomiast obecność bólu i depresji była

łagodnie zawyżona. W analizowanej populacji niepokój okazał się być umiarkowanie zawyżony [Escalante 2019].

Ponadto obserwowana w przebiegu PNH hemoliza jest procesem przewlekłym, przebiegającym 24 h/dobę, stopniowo wyniszczającym, o trudnych do przewidzenia i potencjalnie śmiertelnych powikłaniach co utrudnia codzienne funkcjonowanie chorego. Z historycznych danych wynika, że blisko 35% chorych umierało w czasie 5 lat od zdiagnozowania choroby [Piekarska 2015].

PNH wiąże się ze zmniejszoną możliwością pracy zawodowej ze względu na nieobecności spowodowane chorobą. Zauważalnym utrudnieniem dla chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest znacząco wyższe prawdopodobieństwo hospitalizacji w porównaniu do osób zdrowych [Schrezenmeier 2014]. Po postawionej diagnozie tylko 52% chorych było w stanie nadal pracować, a spośród osób rezygnujących z pracy 74% wskazało PNH jako przyczynę swojej decyzji. Niektórzy chorzy z PNH kontrolowali swoje objawy wystarczająco dobrze, aby móc kontynuować życie zawodowe, jednak nie zawsze udawało im się zachować zrównoważony styl życia. Codzienny brak energii i zmęczenie okazały się wielkim wyzwaniem dla wielu osób chorych na PNH i chociaż udało im się pozostać zatrudnionymi, stało się to kosztem innych cennych aspektów życia. Co istotne, ponad połowa ankietowanych stwierdziła negatywny wpływ choroby na życie zawodowe, kontakty społeczne i aktywność fizyczną [Mitchell 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 3.7.1), w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty wydane przez zagraniczne towarzystwa naukowe, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych do niniejszej analizy włączono jedynie dokumenty opublikowane po 2009 roku.

We wszystkich odnalezionych wytycznych (ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018) zaleca się stosowanie terapii ekulizumabem. Ekulizumab zalecany jest w leczeniu klasycznej postaci PNH (ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018), u chorych z występującym klonem PNH oraz niewydolnością szpiku (ASH 2016, CPNHN 2018), a także u chorych z postacią subkliniczną, u których zaobserwowano przewlekłą hemolizę (PESG 2016, CPNHN 2018). Terapia ekulizumabem powinna trwać całe życie (ASH 2016, PESG 2016).

Zalecany schemat dawkowania ekulizumabu obejmuje dawkę początkową 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie) i dawkę podtrzymującą 900 mg w 5. tygodniu i co kolejne 14 dni (ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018).

Przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem chorych należy zaszczepić przeciwko meningokokom (na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia) (ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018). Szczepienie to należy powtarzać co 3-5 lat gdy chory przyjmuje ekulizumab (CPNHN 2018).

U chorych z PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny bądź przewlekła hemoliza zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym, w przypadku epizodu hemolitycznego pod postacią krótkoterminowej terapii steroidami (PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018). U chorych z subkliniczną postacią PNH, u których występuje żylna choroba zakrzepowo-zatorowa zaleca się ekulizumab w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym oraz lekami przeciwzakrzepowymi (PESG 2016, CPNHN 2018).

Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego jest jedyną opcją terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH (PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018). Stanowi ono opcję terapeutyczną 2. linii u chorych na klasyczną postać PNH, opornych na leczenie ekulizumabem (ASH 2016). Ze względu na wysoką zachorowalność i śmiertelność związaną z przeszczepem zaleca się go jednak jedynie u szczególnych grup chorych, u których występuje znacząca niewydolność szpiku kostnego (niedokrwistość aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny) (CPNHN 2018), oraz chorych opornych na terapię przeciwzakrzepową i ekulizumab, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych (PESG 2016, DGHO 2012).

W ramach leczenia wspomagającego w odnalezionych wytycznych w zależności od objawów towarzyszących choremu zaleca się stosowanie: erytropoetyny, transfuzji krwi/koncentratu krwinek czerwonych, suplementacji kwasu foliowego, witaminy B12, żelaza, steroidów, leków przeciwzakrzepowych oraz immunosupresyjnych.

W wytycznych ASH 2016 u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje znacząca hemoliza pozanacyniowa wywołana opsonizacją białka C3 dopełniacza należy rozważyć splenektomię.

Brak uwzględnienia produktu leczniczego Ultomiris® w wytycznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii jest spowodowany faktem jego rejestracji w 2019 r., rok po wydaniu najbardziej aktualnych zaleceń terapeutycznych.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
ASH 2016	Ekulizumab	<p>Ekulizumab zalecany jest u chorych z klasyczną postacią PNH.</p> <p>Ekulizumab można zastosować w leczeniu hemolizy u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny), u których wielkość klonu wskazuje na kliniczną postać PNH. Zastosowanie takiej terapii wymagane jest u około 50% przypadków.</p> <p>Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana do końca życia chorego.</p> <p>U chorych z klasyczną postacią PNH i niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab jedną z opcji terapeutycznych stanowi zwiększenie dawki ekulizumabu.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczyć chorych przeciwko meningokokom. W niektórych krajach należy również przeprowadzić profilaktyczną terapię antybiotykami.</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 900 mg co 14+/-2 dni. U niektórych chorych może wystąpić nasilona hemoliza (przełom) pod koniec 14-dniowej przerwy pomiędzy dawkami (ang. <i>break-through-hemolysis</i>), u tych chorych można skrócić odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek do 12/13 dni, a w niektórych przypadkach wskazane być może zwiększenie dawki ekulizumabu.</p>	<p>Finansowany w ramach programów lekowych:</p> <p><i>B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)</i></p> <p><i>B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

¹ ASH, ang. *American Society of Hematology* – Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne; PESG, ang. *PNH Education and Study Group* – grupa zrzeszająca naukowców zajmujących się zagadnieniami związanymi z PNH; DGHO, niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej; CPNHN, ang. *Canadian PNH Network*- Kanadyjska Sieć dla PNH

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PESG 2016		<p>Terapia ekulizumabem u chorych z PNH określana jest jako terapia zmieniająca bieg choroby.</p> <p>Ekulizumab zalecany jest u chorych w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wystąpienie epizodu zakrzepowego; ⊗ wystąpienie uszkodzenia narządów wewnętrznych w wyniku przewlekłej hemolizy; ⊗ ciąża (jedynie jeżeli występuje taka konieczność – ekulizumab ma kategorię C wg klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży – i po wykonaniu analizy stosunku korzyści do ryzyka; u chorych z niską aktywnością choroby zaleca się rozpoczęcie terapii ekulizumabem przed zajściem w ciążę, kontynuowanie leczenia przez cały jej okres oraz przez min. 3 miesiące po porodzie (decyzję o zakończeniu terapii powinno uprzedzić ponowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka; w 3. trymestrze ciąży oraz w przypadku wystąpienia hemolizy przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>break-through-hemolysis</i>) należy zwiększyć dawkę ekulizumabu do 900 mg/tydz.); ⊗ chory jest zależny od transfuzji; ⊗ wysoka aktywność LDH (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa) (1,5 x GGN); ⊗ występowanie powikłań PNH, w tym znaczącego zwiększenia częstości epizodów zagrażających życiu – w związku z tym należy stosować ekulizumab u chorych z podwyższoną aktywnością LDH, która wiąże się z przewlekłą hemolizą (występuje np. zakrzepica, niedokrwistość, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, dystonia mięśni gładkich (np. ból brzucha, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji)) oraz objawami klinicznymi. <p>U chorych z klasyczną postacią PNH, u których występuje wysoka aktywność choroby oraz u chorych z postacią subkliniczną PNH, u których występuje przewlekła hemoliza zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym (kwas foliowy, żelazo, transfuzje).</p> <p>U chorych z subkliniczną postacią PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym pod postacią krótkoterminowej terapii steroidami.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>U chorych z subkliniczną postacią PNH, u których występuje żylna choroba zakrzepowatozatorowa zaleca się ekulizumab w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym oraz lekami przeciwzakrzepowymi.</p> <p>Zaleca się podawanie ekulizumabu w infuzji dożylną trwającej 25-40 minut. Zalecane dawkowanie: dawka początkowa 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), dawka podtrzymująca 900 mg w 5. tyg. i co kolejne 14 dni. Ten schemat leczenia może doprowadzić do zatrzymania hemolizy wywołanej przez dopełniacz u >90% chorych. U niektórych chorych może wystąpić nasilona hemoliza (przełom) w 12-14 dniu od podania dawki (ang. <i>break-through-hemolysis</i>). U tych chorych można skrócić odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek do 12 dni i/lub zwiększyć dawkę do 1200 mg/tydz. Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana do końca życia chorego (także u chorych, u których wystąpiła samoistna remisja choroby).</p> <p>W ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczyć chorych przeciwko meningokokom. Jeśli leczenie ekulizumabem musi być rozpoczęte natychmiast, wówczas zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyków przez 2 tygodnie po podaniu szczepionki. Zaleca się również szczepienie przeciwko <i>H. influenzae</i> typu b oraz przeciwko pneumokokom.</p> <p>Ekulizumab może być stosowany w celu uzyskania kontroli hemolizy równocześnie z przeszczepieniem szpiku kostnego (należy przerwać terapię ekulizumabem na 2-4 tygodnie przed przeszczepem). W przypadku wystąpienia epizodów hemolizy po przeszczepie należy podać choremu dodatkową dawkę ekulizumabu.</p>	
CPNH 2018		<p>Zaleca się podawanie ekulizumabu w infuzji dożylną trwającej 25-40 minut. Zalecane dawkowanie: dawka początkowa 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), dawka podtrzymująca 900 mg w 5. tyg. i co kolejne 14 dni.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania ekulizumabu u chorych z leukocytowym klonem PNH>10%, laboratoryjnymi dowodami znacznej hemolizy wewnątrznaczyniowej i z co najmniej jednym z objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedokrwistości objawowej; ⊗ zakrzepicy; ⊗ niewydolności nerek; ⊗ niewydolności płucnej lub nadciśnienia; ⊗ bólu brzucha wymagającego przyjęcia do szpitala lub podania opioidowych leków przeciwbólowych. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Zaleca się rozważenie stosowania ekulizumabu u chorych z leukocytowym klonem PNH>10% oraz laboratoryjnymi dowodami znacznej hemolizy wewnątrznaczyniowej, które powodują zmęczenie powodujące inwalidztwo lub u chorych w czasie ciąży. Przełom hemolityczny należy potwierdzić, analizując parametry hemolityczne i upewniając się, że nie ma innej przyczyny niedokrwistości. Po potwierdzeniu wystąpienia przełomu hemolitycznego opcje terapeutyczne obejmują zwiększenie dawki ekulizumabu (np. 1200 mg co 14 dni) lub skrócenie czasu między infuzjami (np. co 12 dni).</p> <p>Sugeruje się również jednoczesne stosowanie ekulizumabu oraz terapii immunosupresantami w sytuacjach, w których wydaje się, że obie te terapie są wskazane.</p> <p>Chorzy, u których stosuje się leki powodujące terminalne zahamowanie układu dopełniacza, powinni zostać zaszczepieni przeciwko <i>N. meningitidis</i> zarówno szczepionkami czterowalentnymi, jak i serogrupą B. Szczepienia te powinny być powtarzane co 3–5 lat, jeżeli chorzy są poddawani terapii ekulizumabem. Po podaniu szczepionki należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienie poszczepionkowego przełomu hemolitycznego.</p> <p>Zaleca się aby chorzy, którzy zaczęli terapię inhibitorami układu dopełniacza wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom, otrzymali profilaktycznie antybiotyki w celu ochrony podczas ustalania odporności. Jeżeli nie ma do tego przeciwwskazań należy rozważyć długoterminową profilaktykę antybiotykową przeciw meningokokom.</p> <p>Chorzy niedawno zdiagnozowani, rozpoczynający terapię ekulizumabem powinni być poddani częstszej obserwacji w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Chorzy stabilni klinicznie w efekcie zastosowanego leczenia powinni być monitorowani co 3–6 miesięcy.</p> <p>Sugeruje się aby podawanie ekulizumabu było kontynuowane u ciężarnych z PNH po przeanalizowaniu ryzyka i korzyści związanych z leczeniem, ponieważ objawy PNH zwykle nasilają się w czasie ciąży, a aktualne dane nie potwierdzają wyraźnego ryzyka dla noworodka. Sugeruje się również ścisłą obserwację ciężarnych kobiet z PNH, zwłaszcza po pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ ponad 50% z nich może wymagać zwiększenia dawki i/lub częstotliwości przyjmowania ekulizumabu do momentu porodu.</p>	
ASH 2016		Przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedną z opcji terapeutycznych u chorych z klasyczną postacią PNH i niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab.	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PESG 2016	Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego	<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH. Powinno ono być rozważane jednak tylko u wybranych grup chorych, ze względu na wysoką chorobowość i umieralność. Zaleca się je szczególnie u chorych z niedokrwistością aplastyczną lub zespołem mielodysplastycznym, u których występuje znacząca niewydolność szpiku kostnego oraz chorych opornych na terapię przeciwzakrzepową i ekulizumab, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Współczynniki przeżywalności po przeszczepie wynoszą 56% chorych dla 2 lat i 42% chorych dla 10 lat. Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi występuje u 40-50% chorych. Choroba zarostowa żył wątrobowych występuje u połowy chorych. Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego oraz jego komplikacje negatywnie wpływają także na jakość życia chorych. Ze względu na powyższe nie można uznać allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego za terapię pierwszego wyboru u chorych z klasyczną postacią PNH. Powinno się je rozważać jedynie u wymienionych wcześniej grup chorych.</p> <p>Chorych po przeszczepie należy monitorować wykonując cytometrię przepływową co 3 miesiące, aż do momentu, w którym nie zostaną wykryte granulocyty GPI(-), a następnie co rok.</p>	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
DGHO 2012		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego zalecane jest u chorych z PNH i niedokrwistością aplastyczną o ciężkim nasileniu.</p> <p>Wskazania do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego mogą wystąpić również w przypadku wystąpienia wtórnego zwłóknienia szpiku kostnego w wyniku niedokrwistości aplastycznej o ciężkim nasileniu, zespołu mielodysplastycznego, rozwój ostrej białaczki, a także nawracającego powikłania zakrzepowo-zatorowego pomimo profilaktyki zakrzepicy lub leczenia ekulizumabem.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością ze względu na wysokie wskaźniki odrzuceń przeszczepów, zwłaszcza po konwencjonalnym kondycjonowaniu, powikłaniach z powodu zakażenia i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (długoterminowe wskaźniki przeżycia: 50-60%).</p>	
CPNH 2018		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Zaleca się rozważenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną i obecnością klonu PNH, zgodnie z tymi samymi algorytmami, jak u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną.</p> <p>Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego należy rozważyć również u chorych z PNH u których występują dowody na ewolucję klonalną (np. MDS, białaczka).</p> <p>Nie zaleca się aby allogeniczny przeszczep szpiku kostnego był używany jako standardowa terapia dla chorych z hemolityczną postacią PNH oraz u chorych z chorobą zakrzepowo-zatorową.</p>	
Leczenie wspomagające			
ASH 2016	Erytropoetyna	<p>Suplementacja erytropoetyny stanowi opcję terapeutyczną u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje objawowa niedokrwistość lub którzy są zależni od transfuzji. Erytropoetynę należy podawać jedynie chorym, u których jest to konieczne ze względu na zaobserwowane obniżenie stężenia erytropoetyny w surowicy krwi.</p>	<p>Finansowane w ramach programów lekowych:</p> <p>Darbepoetyna alfa <i>B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)</i> Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Epoetyna alfa <i>B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)</i> Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</p> <p>Darbepoetyna alfa Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: bezpłatna</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p>Epoetyna alfa</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Epoetyna beta</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p>
ASH 2016	Transfuzja krwi/koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenia krwi stanowią opcję terapeutyczną u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie ekulizumabem.	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
PESG 2016		U chorych z PNH, u których występuje niedokrwistość objawowa należy rozważyć transfuzję krwi/koncentratu krwinek czerwonych.	
DGHO 2012		U chorych z klasyczną postacią PNH zaleca się transfuzję krwinek czerwonych (nie jest konieczne przetaczanie przemywanego koncentratu krwinek czerwonych).	
PESG 2016	Kwas foliowy, witamina B12	U chorych z PNH w celu wsparcia zwiększenia poziomu erytropoezy w szpiku kostnym można zastosować kwas foliowy lub kobalaminy.	<p>Kwas foliowy</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym we wskazaniu <u>profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w przewlekłych chorobach związanych z hemolizą krwi</u> oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby reumatyczne (u chorych leczonych metotreksatem), łuszczyca (u chorych leczonych metotreksatem)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Witamina B12</p>
DGHO 2012		U chorych z klasyczną postacią PNH zaleca się podawanie kwasu foliowego (1-5 mg/dobę, doustnie) oraz kobalaminy (jeśli jest to konieczne) ze względu na znacznie zwiększoną kompensacyjną erytropoezę w szpiku kostnym.	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			Finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%
PESG 2016	Żelazo	U chorych z PNH, u których skutecznie rozpoczęto terapię ekulizumabem należy unikać stosowania suplementacji żelaza w podaniu dożylnym, gdyż może ona wywołać przełom hemolityczny. W leczeniu chorych z PNH przyjmujących ekulizumab zastosowanie ma doustna suplementacja żelaza jako leczenie wspomagające.	Brak finansowania
DGHO 2012		U chorych z klasyczną postacią PNH, u których występuje niedobór żelaza zaleca się jego suplementację przy jednoczesnym kontrolowaniu parametrów magazynowania żelaza (stężenie ferrytyny, saturacja transferryny, zawartość hemoglobiny w retikulocytach). Należy unikać dożylnego podania żelaza, ze względu na ryzyko wyzwolenia ataku hemolitycznego. U chorych leczonych ekulizumabem nie powinno się stosować suplementacji żelazem w sposób niekontrolowany. W przypadku potencjalnego nadmiaru żelaza w organizmie (szczególnie w przypadku utrzymującej się potrzeby stosowania transfuzji) należy (jeśli jest to możliwe) rozpocząć wymywanie żelaza.	
ASH 2016	Steroidy	Terapię steroidami należy rozważyć u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje znacząca hemoliza pozanaczyniowa wywołana opsonizacją białka C3 dopełniacza.	<p>Prednizon</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym <u>niedokrwistość hemolityczna nabyta</u></p> <p>Wskazanie pozarejestracyjne: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, miastenia; zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego), obturacyjne choroby płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL), choroby</p>
PESG 2016		Terapię steroidami należy rozważać jedynie u chorych na PNH w momencie wystąpienia epizodów hemolitycznych i jedynie jako terapię stosowaną krótkoterminowo. Długoterminowa terapia steroidami nie jest zalecana.	
DGHO 2012		Steroidy mają zastosowanie u chorych na PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny. Krótkoterminowa terapia steroidami (np. prednizon w dawce 1 -2 mg/kg podawany przez kilka dni) może w pewnych przypadkach mieć korzystny wpływ na stopień nasilenia i czas trwania epizodu hemolitycznego. Nie zaleca się stałego przyjmowania steroidów.	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
CPNHN 2018		Stosowanie kortykosteroidów należy rozważyć w niektórych przypadkach hemolizy pozanaczyniowej.	<p>autoimmunizacyjne (w przypadkach innych niż określone w ChPL), stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
AHS 2016	Leki przeciwzakrzepowe	<p>Leki przeciwzakrzepowe można zastosować w leczeniu zakrzepicy u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny), u których wielkość klonu wskazuje na kliniczną postać PNH. Zastosowanie takiej terapii wymagane jest u około 50% przypadków.</p> <p>U chorych z ostrym epizodem zakrzepowym należy zastosować heparynę (o ile nie występują absolutne przeciwwskazania, np. zawał krwotoczny w obszarze centralnego układu nerwowego).</p> <p>Jeśli nie występują przeciwwskazania, terapia lekami przeciwzakrzepowymi u chorych, którzy doświadczyli powikłań zakrzepowo-zatorowych powinna być kontynuowana całe życie, także u chorych leczonych ekulizumabem oraz chorych, u których epizod ten wystąpił przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem.</p> <p>U chorych, u których wystąpił ostrzy rzut w zespole Budda-Chiariego, należy rozważyć układowe leczenie trombolityczne lub podawane dożylnie, bezpośrednio do miejsca dotkniętego chorobą.</p> <p>U chorych przyjmujących długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe zwyczajowo stosuje się antagonistę witaminy K, Coumadin® (warfaryna).</p>	<p>Acenokumarol</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Warfaryna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Apiksaban/Dabigatran</p> <p>Wskazanie: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe</p>
PESG 2016			<p>U chorych z PNH, którzy nie są leczeni ekulizumabem należy rozważyć profilaktykę pierwotną lekami przeciwzakrzepowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepicy, pod warunkiem braku przeciwwskazań takich jak trombocytopenia lub ryzyko wystąpienia innego rodzaju krwawienia.</p> <p>Terapia lekami przeciwzakrzepowymi jako taka nie jest wystarczająca w celu zapobiegania progresywnym epizodom zakrzepowym.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Długoterminową (trwającą całe życie) terapię lekami przeciwzakrzepowymi (kumaryny, heparyny) można rozważyć u chorych, u których występują epizody zakrzepowe zagrażające życiu.</p> <p>U kobiet w ciąży może mieć zastosowanie prewencyjne podanie leków przeciwzakrzepowych, kiedy chora wymaga podawania kwasu foliowego, żelaza i przetoczenia erytrocytów lub płytek krwi.</p>	<p>Poziom odpłatności: 30%/ryczałt</p> <p>Dabigatran</p> <p>Wskazanie: leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia oraz profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
DGHO 2012		<p>Zaleca się dożywotnie stosowanie leków przeciwzakrzepowych w ramach wtórnej profilaktyki u chorych z PNH, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. U chorych z PNH, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy przyjmujących skuteczną terapię przeciwzakrzepową wciąż występuje ryzyko nawrotu epizodu zakrzepowo-zatokowego, co w pewnych okolicznościach może stanowić wskazanie do leczenia ekulizumabem.</p> <p>Terapia zakrzepicy występującej w nietypowym umiejscowieniu w organizmie, np. zespół Budda-Chiariego, powinna zostać przeprowadzona w wyspecjalizowanym ośrodku (jeśli jest to możliwe). Obejmuje to miejscową lub układową terapię trombolityczną, lub rozpoczęcie leczenia ekulizumabem.</p> <p>Pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową należy rozważyć u chorych, u których nie ma zastosowania terapia ekulizumabem. Należy wziąć pod uwagę wielkość klonu PNH (klon granulocytów >50%) i inne czynniki ryzyka zatorowo-zakrzepowego.</p> <p>W terapii oraz profilaktyce można zastosować kumaryny i heparyny.</p>	<p>Dalteparyna/Enoksaparyna/Nadroparyna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Wskazania pozarejestracyjne: m.in. schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (z okresową oceną możliwości powrotu do ich stosowania) u osób, u których leczenie antagonistami witaminy K nie jest zadowalające</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
CPNHN 2018		<p>Rola terapii antykoagulacyjnej w PNH zależy od historii choroby zakrzepowo-zatorowej i dostępności ekulizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy bez choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie nie wymagają podstawowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, jeśli rozpoczynają terapię ekulizumabem; ⊗ sugeruje się aby chorzy u których wystąpiła choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie kontynuowali terapię przeciwzakrzepową, a także ekulizumabem, chyba że istnieje wyraźny powód do przerwania terapii (np. krwawienie, ciężka małopłytkowość); ⊗ zaleca się aby podczas wystąpienia nowego epizodu choroby zakrzepowo-zatorowej u chorego z PNH natychmiastowo rozpoczęto terapeutyczną terapię przeciwzakrzepową, a także terapię ekulizumabem, jeśli nie został jeszcze przepisany; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>⊗ chorzy rozpoczynający przyjmowanie ekulizumabu, bez historii występowania choroby zakrzepowo-zatorowej nie potrzebują antykoagulacji i mogą przerwać profilaktykę pierwotną (terapia heparyną oraz warfaryną).</p> <p>U chorych z podwyższonym poziomem LDH, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikujących do przyjmowania ekulizumabu, można rozważyć podstawową profilaktykę (podawanie heparyny w dawce terapeutycznej z przejściem na warfarynę w przypadku wartości klonów granulocytów $\geq 50\%$).</p> <p>W okresie ciąży u chorych z PNH sugerowane jest profilaktyczne lub terapeutyczne przyjmowanie terapii przeciwzakrzepowej w postaci heparyny drobnocząsteczkowej oraz kontynuowanie jej przyjmowania do co najmniej 6 tygodni po porodzie, chyba że istnieje wyraźne przeciwwskazanie.</p>	
AHS 2016	Leki immunosupresyjne	<p>Brak jest dowodów, że leki immunosupresyjne wpływają na wielkość klonu PNH.</p> <p>Leki immunosupresyjne w terapii chorych z PNH mają zastosowanie u chorych z niewydolnością szpiku kostnego. Obecność klonu PNH u chorych z niewydolnością szpiku kostnego nie powinna wpływać na decyzję o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego, jeśli zostało ono uznane za właściwe w kontekście leczenia niewydolności szpiku kostnego.</p> <p>Istnieją badania wskazujące na korzystną odpowiedź na leczenie immunosupresyjne u chorych z subkliniczną postacią PNH.</p>	<p>Immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom Brak finansowania</p> <p>Cyklosporyna Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Wskazania pozarejestracyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, aplazja lub hipoplazja</p>
PESG 2016		Leki immunosupresyjne w terapii chorych z PNH są wskazane jedynie u chorych z niedokrwistością aplastyczną i niewydolnością szpiku kostnego.	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DGHO 2012		<p>Nie jest zalecane stosowanie leków immunosupresyjnych jako jedynej terapii przeciwko aktywności hemolitycznej.</p> <p>Należy zaprzestać stosowania ekulizumabu przed rozpoczęciem terapii ATG (ang. <i>antithymocyte globulin</i> – antytymocytowa surowica krwi) – brak wskazania do leczenia ekulizumabem w aplazji (brak lub nieliczne erytrocyty GPI(-)) oraz możliwy wpływ na ograniczenie skuteczności ATG (liza komórek wywołana przez dopełniacz).</p>	<p>szpiku kostnego, wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Cyklofosfamid</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów: jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej)</p> <p>Wskazania pozarejestrowane: m.in. choroby autoimmunizacyjne</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
ASH 2016	Antybiotyki	<p>W niektórych krajach przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przeprowadzić profilaktyczną terapię antybiotykami ze względu na ryzyko zakażeń meningokokowych.</p>	<p>Cyprofloksacyna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Neisseria meningitidis</i>)</p> <p>Poziom odpłatności: 50%</p>
PESG 2016		<p>Zaleca się profilaktyczną terapię antybiotykami ze względu na ryzyko zakażeń meningokokowych u chorych, u których wymagane było natychmiastowe rozpoczęcie terapii ekulizumabem (bez 2 tygodniowego okresu po podaniu szczepienia).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DGHO 2012		U chorych na PNH należy zastosować wczesną terapię antybiotykami w przypadku wystąpienia zakażenia bakteryjnego, gdyż mogą one prowadzić do zaostrzenia PNH wraz z epizodem hemolitycznym. W przypadku wystąpienia objawów zakażenia meningokokami u chorych leczonych ekulizumabem (ból głowy, nudności lub wymioty, gorączka, sztywny kark, wysypka, splątanie) należy zapewnić choremu natychmiastową diagnostykę. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie profilaktycznej terapii antybiotykowej (cyprofloksacyna, 750 mg).	
CPNH 2018		Zaleca się aby chorzy, którzy zaczęli terapię inhibitorami układu dopełniacza wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom, otrzymali profilaktycznie antybiotyki w celu ich ochrony podczas ustalania odporności. Jeżeli nie ma do tego przeciwwskazań należy rozważyć długoterminową profilaktykę antybiotykową przeciw meningokokom.	
ASH 2016	Splenektomia	Splenektomię należy rozważyć u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje znacząca hemoliza pozanaczyniowa wywołana opsonizacją białka C3 dopełniacza.	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
CPNH 2018		Splenektomię można rozważyć u chorych stosujących ekulizumab i doświadczających hemolizy pozanaczyniowej, należy jednak starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka związanego z zabiegiem.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [WŚGLS 2017], [ChPL Acenocumaro], [ChPL Acidum], [ChPL Ciphin], [ChPL Encorton], [ChPL Endoxan], [ChPL Soliris], [OMZ 2020].

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 1 dokument.

Odnaleziono Rekomendację Prezesa AOTMiT wydaną w 2016 roku dla ekulizumabu. Rekomendacja ta była pozytywna warunkowo. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, stwierdził, iż dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją ekulizumabu w leczeniu chorych na PNH. W uzasadnieniu wskazano na wysoki koszt leku i brak propozycji mechanizmu podziału ryzyka. Jednakże ze względu na dążenie do zrównania możliwości terapeutycznych również u chorych, u których rzadkość występowania choroby skutkuje ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi oraz na to, że wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ekulizumabu, **Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Soliris® w ramach programu lekowego *Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)* [RP Soliris 2016].**

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Ekulizumab (Soliris®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2016</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Chorzy na PNH</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.</p> <p>Dostępne jest tylko jedno badanie z grupą kontrolną, w którym ponadto występuje krótki okres obserwacji (26 tygodni), nie pozwalający na wnioskowanie w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (przeżycie całkowite, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, występowanie zakrzepicy).</p> <p>W ramach dodatkowej analizy włączono badanie oceniające poprawę przeżycia i długookresową skuteczność leczenia ekulizumabem u chorych z PNH w porównaniu z 30 chorymi leczonymi w latach 1997-2004, kiedy to ekulizumab nie był jeszcze dostępny – 5-letnie przeżycie u chorych leczonych ekulizumabem było znacząco lepsze w porównaniu do grupy kontrolnej.</p> <p>Podkreślono fakt, iż inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowany przez wnioskodawcę przekracza dopuszczalny próg ponad 22-krotnie, co wskazuje na wysoką nieopłacalność omawianej technologii oraz na brak propozycji instrumentu podziału ryzyka wnioskodawcy.</p> <p>W uzasadnieniu wskazano również na możliwe niedoszacowanie liczby chorych w analizie wnioskodawcy. W związku z tym oraz wysoką ceną leku wskazano na zasadność oczekiwania wobec wnioskodawcy propozycji mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika.</p> <p>Analitycy wskazali na to, że większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest negatywna i że mimo to produkt leczniczy Soliris® jest refundowany w 26 krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu.</p> <p>Prezes Agencji podkreśla, że zgodnie z podejściem egalitarnym należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również u chorych, u których rzadkość występowania choroby skutkuje ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi. Wszystkie wytyczne</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>kliniczne zalecają przyjmowanie ekulizumabu, szczególnie w klasycznej postaci PNH, jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań. W związku z tym Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Soliris® w ramach programu lekowego <i>Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5).</i></p>

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych³ w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii.

Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 9.2). Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w styczniu 2020 r., ustalono, że w Polsce chorzy na napadową nocną hemoglobinurię leczeni są produktem leczniczym Soliris®, o ile spełniają kryteria włączenia do programu lekowego. W przypadku wystąpienia przełomów hemolitycznych związanych z niewystarczającą inhibicją białka C5, modyfikowane są odstępy pomiędzy podaniami kolejnych dawek leku – najczęściej do 12 lub 13 dni. Brak jest możliwości zwiększenia dawki leku, ze względu na ograniczenia wynikające z zapisów programu lekowego.

4. Interwencja – rawulizumab

Produkt leczniczy Ultomiris® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 2 lipca 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS.

Ultomiris® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W każdej fiolce produktu znajduje się 300 mg rawulizumabu (10 mg/ml, 1 fiolka ma pojemność 30 ml). W gotowym roztworze do infuzji (po rozcieńczeniu) znajduje się 5 mg rawulizumabu w 1 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
----------------	---

³



	Kod ATC: L 04 AA 43
Działanie leku	Rawulizumab jest monoklonalnym przeciwciałem IgG2/4κ, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca końcowy kompleks dopełniacza [C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wczesne składniki aktywacji dopełniacza, które są niezbędne do opsonizacji mikroorganizmów i usuwania kompleksów immunologicznych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ultomiris® jest wskazany w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • u chorych, u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; • u chorych stabilnych klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Rekomendowany schemat dawkowania leku Ultomiris® obejmuje dawkę początkową oraz dawkę podtrzymującą. Wysokość dawki zależna jest od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥40 do <60kg – dawka początkowa 2400 mg, dawka podtrzymująca 3000 mg; • ≥60 do <100kg – dawka początkowa 2700 mg, dawka podtrzymująca 3300 mg; • >100 kg – dawka początkowa 3000 mg, dawka podtrzymująca 3600 mg. <p>Podawanie dawek podtrzymujących należy rozpocząć 2 tygodnie po podaniu dawki początkowej, a następnie podawać je co 8 tygodni. Termin dawki może w wyjątkowych przypadkach zmienić się o +/-7 dni w stosunku do zaplanowanej daty (za wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej), ale następną dawkę należy podać zgodnie z pierwotnie zaplanowanym terminem.</p> <p>W przypadku chorych zmieniających terapię ekulizumabem na rawulizumab dawkę początkową należy podać 2 tygodnie po ostatniej infuzji ekulizumabu.</p> <p>PNH jest chorobą przewlekłą, dlatego też terapia rawulizumabem powinna być kontynuowana przez całe życie chorego, chyba, że przerwanie terapii jest wskazane względami klinicznymi.</p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u chorych starszych (>65 lat) oraz u chorych z niewydolnością nerek.</p> <p>Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rawulizumabu u chorych z niewydolnością wątroby, dane farmakokinetyczne wskazują na brak konieczności dostosowania dawki.</p> <p>Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności rawulizumabu u chorych poniżej 18 r.ż. Nie przeprowadzono również badań w populacji chorych z masą ciała <40 kg.</p> <p>Lek Ultomiris® należy podawać poprzez infuzję dożylną.</p> <p>Przed podaniem leku Ultomiris®, koncentrat należy rozcieńczyć do roztworu 5 mg/ml. Podanie powinno następować przez filtr 0,2 µm. Nie należy podawać leku Ultomiris® we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Czas trwania infuzji powinien wynosić od 1,7 do 2,4 godziny i jest zależny od masy ciała chorego. Minimalny czas trwania infuzji w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥40 do <60kg – dawka początkowa: 1,9 godz.; dawka podtrzymująca: 2,4 godz.; • ≥60 do <100kg – dawka początkowa: 1,7 godz., dawka podtrzymująca: 2 godz.; • >100 kg – dawka początkowa 1,8 godz.; dawka podtrzymująca 2,2 godz.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Lek Ultomiris® ma być dostępny w ramach programu lekowego B.96.

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Lek Ultomiris® musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Leczenie rawulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń bakterią <i>Neisseria meningitidis</i> . Chory musi zostać zaszczepiony przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia lub (jeśli terapią rozpoczęta zostanie w ciągu 2 tygodni od szczepienia) musi profilaktycznie otrzymać antybiotyk. Choremu należy przedstawić opis objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i> i poinformować o konieczności otrzymania natychmiastowej pomocy medycznej. Chory powinien otrzymać broszurę informacyjną i kartę bezpieczeństwa chorego. Podawanie leku Ultomiris® wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji na infuzję dożylną podczas podawania ekulizumabu, w tym reakcji anafilaktycznej. Występuje konieczność obserwacji klinicznej po infuzji. Choremu należy przedstawić informację o potencjalnym ryzyku ciężkich zakażeń oraz o ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarz powinien podać choremu informację o zapobieganiu rzeżączce. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia i do 8 miesięcy po jego zakończeniu.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Lek Ultomiris® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane. Zaleca się obserwowanie chorych pod względem wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> • objawów zakażenia meningokokami; • objawów choroby podstawowej, takich jak np. hemoliza (po podaniu zalecanego szczepienia); • reakcji poinfuzyjnych (m.in. reakcji anafilaktycznej); • poważnej hemolizy lub innych reakcji po przerwaniu leczenia rawulizumabem (chory, którzy przerwał terapię powinien być monitorowany przez min. 16 tygodni). Pośród najczęściej występujących działań niepożądanych (bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) wymienia się: ból głowy (ICD-10 R51), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie nosa i gardła (ICD-10 J00), zakażenie meningokokami (ICD-10 A39), zawroty głowy (ICD-10 R42), nudności i wymioty (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), ból brzucha (ICD-10 R10.4), dyspepsja (ICD-10 K30), wysypka (ICD-10 L27.0), świąd (ICD-10 L29), bóle pleców (ICD-10 M54), bóle mięśni (ICD-10 M79.1), bóle stawów (ICD-10 M25.5), skurcze mięśni (ICD-10 M62.838), gorączka (ICD-10 R50), zmęczenie (ICD-10 R53), astenia (ICD-10 R53.1), dreszcze (ICD-10 R50.0), dolegliwości grypopodobne (ICD-10 J11.1).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Lek Ultomiris® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ultomiris®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rawulizumabu

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji finansowej dla ocenianej interwencji.

5. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy o refundacji w ramach analizy klinicznej* należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych rekomenduje się leczenie chorych na napadową nocną hemoglobinurię za pomocą ekulizumabu. Jest to aktualnie jedyny dostępny na rynku lek przeciwko tej chorobie. Leczenie wspomagające w przypadku PNH obejmuje stosowanie erytropoetyny, transfuzji krwi lub koncentratu krwinek czerwonych, suplementację kwasu foliowego, żelaza, witaminy B12, stosowanie steroidów, leków immunosupresyjnych oraz przeciwzakrzepowych.

Na podstawie informacji zawartych w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne oraz na podstawie wskazania dla produktu leczniczego Ultomiris® określonego w ChPL, stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potencjalnym komparatorem dla rawulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest:

- **ekulizumab** (produkt leczniczy Soliris®).

5.1. Ekulizumab

Produkt leczniczy Soliris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 20 czerwca 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS.

Soliris® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W każdej fiolce produktu znajduje się 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml, 1 fiolka ma pojemność 30 ml). W gotowym roztworze do infuzji (po rozcieńczeniu) znajduje się 5 mg ekulizumabu w 1 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Soliris®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L 04 AA 25</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U chorych z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris®. U większości chorych z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U chorych z PNH długotrwałe podawanie produktu Soliris® powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wyzwalanego przez aktywację dopełniacza.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Lek Soliris® wskazany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych i dzieci – korzyść kliniczną udowodniono u chorych z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub ich niewystąpienia; • atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych i dzieci, • odpornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporażnej u dorosłych – chorzy z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania*</p>	<p>Dorosłym, a także dzieciom i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg początkowo podaje się dawkę 600 mg leku Soliris® w infuzji dożylniej co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (faza leczenia początkowego). Następnie zwiększa się dawkę leku do 900 mg i podaje w infuzji dożylniej w 5. tygodniu leczenia, a następnie co 14+/-2 dni (faza leczenia podtrzymującego).</p> <p>U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg dawkowanie zależne jest od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała od 30 do ≤40 kg – faza leczenia początkowego: 2 razy 600 mg w infuzji dożylniej w odstępie tygodnia; faza leczenia podtrzymującego: 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie;

	<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała od 20 do ≤30 kg – faza leczenia początkowego: 2 razy 600 mg w infuzji dożylniej w odstępie tygodnia; faza leczenia podtrzymującego: 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie; • masa ciała od 10 do ≤20 kg – faza leczenia początkowego: 600 mg w infuzji dożylniej w 1. tygodniu; faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie; • masa ciała od 5 do ≤10 kg – faza leczenia początkowego: 300 mg w infuzji dożylniej w 1. tygodniu; faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie. <p>Rozcieńczony roztwór produktu Soliris® należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w przypadku dorosłych chorych oraz 1-4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej.</p> <p>Chorego należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylniej. W razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego podczas podawania produktu Soliris®, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylniej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do poniżej 18 lat) oraz czterech godzin u dzieci w wieku poniżej 12 lat.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris® u chorych z niewyleczonym zakażeniem <i>Neisseria meningitidis</i>, oraz chorych którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek Soliris® musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w szczególności powodowanych przez <i>Neisseria meningitidis</i>. Chory musi posiadać pisemne potwierdzenie odbytego szczepienia przeciwko meningokokom i/lub musi profilaktycznie otrzymać antybiotyk.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem u dzieci należy podać szczepionkę przeciwko pneumokokom oraz bakteriom <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p>Ekulizumab można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne. Ekulizumab może mieć działanie teratogenne. U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do pięciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia i do pięciu miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>Podawanie leku Soliris® wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji na infuzję dożylną podczas podawania ekulizumabu, w tym reakcji anafilaktycznej, występuje konieczność obserwacji klinicznej po infuzji.</p> <p>Podawanie leku Soliris® wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu i/lub opóźnieniu leczenia ekulizumabem. Chory (przed zaprzestaniem podawania leku) powinien zostać poinformowany o jej przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz zaleceniach dotyczących konsultacji z lekarzem przepisującym ekulizumab.</p> <p>Choremu/opiekunowi należy przedstawić opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zakażeń oraz posocznicy, a także informację o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej. Chory powinien otrzymać kartę dotycząca bezpieczeństwa stosowania leku, nosić ją przy sobie oraz informować pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu ekulizumabu.</p> <p>Choremu/opiekunowi należy przekazać informację dotyczące zagadnień związanych z bezpieczeństwem stosowania ekulizumabu u dzieci.</p>

Działania niepożądane	<p>Zaleca się obserwowanie chorych pod względem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; • zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i>. Personel medyczny należy pouczyć, aby zwracał uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i>; • reakcji poinfuzyjnych (m.in. reakcji anafilaktycznej); • poważnej hemolizy po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania. <p>Pośród najczęściej występujących działań niepożądanych (bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) wymienia się: ból głowy (ICD-10 R51), zapalenie płuc (ICD-10 J12-18), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie nosa i gardła (ICD-10 J00), zakażenie dróg moczowych (ICD-10 N39.0), opryszczka wargowa (ICD-10 B00.1), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D64.9), bezsenność (ICD-10 G47.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), zaburzenia smaku (ICD-10 R43.2), drżenie (ICD-10 G25.1), nadciśnienie (ICD-10 I15), kaszel (ICD-10 R05), ból gardła (ICD-10 R07.0), nudności i wymioty (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), ból brzucha (ICD-10 R10.4), wysypka (ICD-10 L27.0), łysienie (ICD-10 L65), świąd (ICD-10 L29), bóle mięśni (ICD-10 M79.1), bóle kończyn (ICD-10 M79.6), bóle stawów (ICD-10 M25.5), gorączka (ICD-10 R50), zmęczenie (ICD-10 R53), dreszcze (ICD-10 R50.0), dolegliwości grypopodobne (ICD-10 J11.1).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p> <p>Produkt Soliris® jest finansowany w ramach <i>Programu lekowego B.96: Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)</i> oraz <i>Programu lekowego B.95: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego (aHUS) (ICD-10 D.59.3)</i>.</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Soliris®* oraz Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- uniknięcie przetoczeń;
- normalizacja aktywności LDH;
- zmiana aktywności LDH;
- częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
- czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
- jakość życia;
- przełom hemolityczny;
- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
- przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- duże zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja PNH;
- preferencje chorych co do rodzaju terapii.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w obu badaniach oceniano:

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

Isotność kliniczna wymienionych powyżej punktów końcowych oraz trafność ich wskazania może być uzasadniona opinią Europejskiej Agencji Leków (EMA), która w dokumencie EPAR dla produktu medycznego Soliris® potwierdziła zasadność ich wyboru [EMA 2015].

Konieczność przeprowadzenia przetoczeń krwi jest miernikiem nasilenia PNH. Przetoczenia traktowane są zarówno jako środek wspomagający leczenie, jak i wskaźnik aktywności choroby przed i w trakcie terapii [Lee 2019].

Podwyższona hemoliza (aktywność LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$) jest istotnym miernikiem nasilenia PNH i wiąże się z negatywnymi skutkami i pogorszeniem wyników u chorych.

Doniesienia z Międzynarodowego Rejestru PNH i innych wskazują, że podwyższona hemoliza, a dokładniej zwiększona aktywność LDH, jest wskaźnikiem prognostycznym w PNH. Obecność ≥ 1 zgłoszonego objawu związanego z PNH towarzysząca hemolizie powoduje szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą [Lee 2019].

Chorzy mogą doświadczać przełomu hemolitycznego, w wyniku którego następuje nawrót objawów PNH oraz zwiększa się ryzyko poważnych komplikacji [Kulasekararaj 2019].

Jakość życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.

Dobranie terapii zgodnej z preferencjami chorego zwiększa prawdopodobieństwo dostosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym wzmacnia skuteczność leczenia. [Hazelwood 2018]

Klinicznie istotna różnica (CID, ang. *clinically important difference*) określona dla skali FACIT (zmęczenie) wynosiła ≥ 3 punkty [Brodsky 2008, Hillmen 2006].

7. Rodzaj i jakość dowodów

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy na napadową nocną hemoglobinurię ≥ 18 . r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; chorzy stabilini klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci.
Interwencja	Rawulizumab w infuzji dożyłnej Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Ultomiris® 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 dożyłnej w dawce uzależnionej od jego masy ciała	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	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
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> uniknięcie przetoczeń; normalizacja aktywności LDH; zmiana aktywności LDH; częstość występowania normalizacji aktywności LDH; czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH; 	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • przełom hemolityczny; • stabilizacja stężenia hemoglobiny; • przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; • duże zdarzenia naczyniowe; • kliniczna manifestacja PNH; • preferencje chorych co do rodzaju terapii; • zdarzenia i działania niepożądane. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: 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.

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo rawulizumabu z ekulizumabem.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla rawulizumabu istnieją badania ALXN1210-PNH-301 [Lee 2019] oraz ALXN1210-PNH-302 [Kulasekararaj 2019]. Są to randomizowane badania kliniczne, prowadzone z udziałem chorych na napadową nocną hemoglobinurię, nie leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, lub stosujący uprzednio terapię ekulizumabem. Badania to umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem ekulizumabu.

Jak wspomniano powyżej, podczas wstępnego etapu przeszukiwania baz, odnaleziono badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie rawulizumabu względem refundowanej opcjonalnej technologii medycznej, czyli ekulizumabu. Dane pochodzące z randomizowanego

badania klinicznego z grupą kontrolną uznawane są za dowody o najwyższej jakości, w związku z czym wszelkie inne próby porównań rawulizumabu względem komparatora, będą stanowiły źródła danych o znacząco niższej jakości, a możliwość wnioskowania na ich podstawie będzie ograniczona.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków⁴ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Ultomiris® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w analizie klinicznej, niepublikowanych danych z badań włączonych do

⁴ 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

analizy [dane dostarczone przez Wnioskodawcę] dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Wnioskodawcę. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® (rawulizumab) u chorych na napadową nocną hemoglobinurię, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Ultomiris® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ultomiris® ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Skale i kwestionariusze

9.1.1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz 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) został utworzony przez Europejską Organizacją do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem jako narzędzie oceny jakości życia chorych [Zawisza 2010].

Kwestionariusz obejmuje pięć skal oceniających stan funkcjonalny chorego, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (pyt. 1-5), pełnienia ról społecznych (pyt. 6, 7), funkcjonowania emocjonalnego (pyt. 21-24), pamięci i koncentracji (pyt. 20, 25), funkcjonowania społecznego (pyt. 26, 27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (pyt. 10, 12, 18), nudności i wymioty (pyt. 14, 15) oraz ból (pyt. 9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (pyt. 29, 30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (pyt. 13), duszności (pyt. 8), bezsenność (pyt. 11), zaparcia (pyt. 16), biegunka (pyt. 17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (pyt. 28) [Zawisza 2010, Kwestionariusz EORTC].

Każda z pozycji zawartych w pytaniach od 1 do 28 oceniana jest w 4-stopniowej skali (1-4 punkty: wcale, czasami, często, bardzo często), która odpowiada nasileniu występowania danego objawu/ okoliczności związanej z chorobą. Skala ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia obejmuje ocenę jakości życia w 7-stopniowej skali (od bardzo źle do doskonale) [Kwestionariusz EORTC].

Wynik w każdej ze skal kwestionariusza przedstawiany jest w zakresie od 0 do 100%. Wyższy wynik w skalach oceniających funkcjonowanie fizyczne, społeczne, emocjonalne, pamięć i koncentrację oraz objawy chorobowe oznacza wyższy stopień nasilenia danego objawu/ okoliczności związanej z chorobą. Wyższy wynik w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/ jakości życia wiąże się z lepszym stanem zdrowia/ jakością życia [Lee 2019, Kwestionariusz EORTC].

9.1.2. Skala zmęczenia FACIT

Skala zmęczenia FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – skala funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych) stanowi podskalę skali FACIT, służącej ocenie jakości życia chorych leczonych na choroby przewlekłe.

Skala zmęczenia FACIT obejmuje 13 pozycji. Każda z nich oceniana jest w 5-stopniowej skali (0-4). Wynik dla każdej pozycji jest odnotowywany i odwracany lub nie zgodnie z wytycznymi oceny pozycji w skali zmęczenia FACIT. Następnie wyniki te są sumowane i mnożone przez 13, a następnie dzielone przez liczbę pytań na które chory odpowiedział. Ostatecznie wynik zawiera się pomiędzy 0 a 52 punktami. Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorego [*Kwestionariusz FACIT-F*].

9.2. Projekt programu lekowego

Załącznik nowego Programu Lekowego

LECZENIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (PNH) (ICD-10 D59.5) RAWULIZUMABEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>1.1. Dorośli chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>A. chorych, którzy niestosowali ekulizumabu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 6) czas protrombinowy (PT); 7) fibrynogen; 8) odczyn Coombsa; 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy; 11) stężenie mocznika w surowicy; 12) aminotransferaza asparaginowa (AspAT); 13) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 14) bilirubina całkowita i bezpośrednia; 15) stężenie haptoglobiny (Hp);

<p>Zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>1) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):</p> <p>a) aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN)</p> <p>b) co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność nerek; - nadciśnienie płucne lub duszność; - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; - hemoglobinuria; - bóle brzucha; - anemia (poziom hemoglobiny < 10g/dL); - dysfagia; - zaburzenia erekcji; <p>2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym:</p> <p>a) zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich;</p> <p>b) zator tętnicy płucnej;</p> <p>c) zdarzenia mózgowo-naczyniowe;</p> <p>d) amputacja;</p> <p>e) zawał mięśnia sercowego;</p> <p>f) napad przemijającego niedokrwienia;</p> <p>g) niestabilna dławica piersiowa;</p> <p>h) zakrzepica żyły nerkowej;</p> <p>i) zakrzepica żył kręzkowych;</p> <p>j) zakrzepica żyły wrotnej;</p> <p>k) zgorzel;</p> <p>l) ostre zamknięcia naczyń obwodowych;</p>		<p>16) stężenie Na⁺;</p> <p>17) stężenie K⁺;</p> <p>18) badanie ogólne moczu;</p> <p>19) badanie wolnej hemoglobiny w moczu;</p> <p>20) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonogram (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI).</p> <p>B. Badania przy kwalifikacji chorych, którzy stosowali ekulizumab.</p> <p>1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH;</p> <p>2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) <u>Co dwa tygodnie przez pierwsze 10 tygodni:</u></p> <p>a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>c) kreatynina;</p> <p>d) mocznik;</p> <p>e) aminotransferaza asparaginowa (AspAT);</p> <p>f) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>g) bilirubina całkowita.</p> <p>2) <u>Po 10 tygodniu, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:</u></p> <p>a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem.</p>
--	--	--

<p>3) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 8 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki rawulizumabu;</p> <p>4) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia.</p> <p>1.2. Dorośli chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem trwającej co najmniej 6 ostatnich miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej. 2) Stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 poprzednich miesięcy. 3) Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN). <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia rawulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu 		<ol style="list-style-type: none"> 3) Po 10 tygodniu, raz na sześć miesięcy, a w uzasadnionych przypadkach raz na dwa miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatynina; b) mocznik; c) aminotransferaza asparaginowa (AspAT); d) aminotransferaza alaninowa (AIAT); e) bilirubina całkowita. 4) Badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: <ol style="list-style-type: none"> a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następnie co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania; b) co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej (pomimo szczepień ochronnych) każdy chory przyjmujący rawulizumab powinien być monitorowany pod kątem wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej.</p> <p>W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego rawulizumab należy obserwować przez co najmniej 16 tygodni.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem
---	--	--

<p>choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.</p> <p>3) Chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą włączani do programu bez konieczności ponownej kwalifikacji.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 2) karmienie piersią; 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; 4) nadwrażliwość na rawulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze; 5) masa ciała poniżej 40 kg; 6) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 7) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie. 		<p>programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

9.3. Wyniki badania kwestionariuszowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Prosimy o określenie wielkości populacji docelowej chorych na PNH.

	Liczba chorych
Ilu dorosłych chorych z diagnozą PNH ma Pan/Pani pod swoją opieką jako lekarz prowadzący?	8
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH w Polsce	nie znam danych
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH leczonych produktem leczniczym Soliris® (ekulizumab) w Polsce	nie znam danych
Liczba nowodiagnostowanych dorosłych chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia w Polsce (średnia/rok)	nie znam danych (w moim ośrodku 2-3/rok)

Dodatkowy komentarz:

2. Prosimy o wskazanie, jak wielu chorych rozpocznie stosowanie leku Ultomiris® w przypadku jego refundacji.

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba chorych, która <u>rozpocznie leczenie</u> produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku	4-5	6-7
Odsetek chorych z grupy rozpoczynającej leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku, który nie stosował wcześniej ekulizumabu	20%	20%

Dodatkowy komentarz: podaję dane dotyczące mojego ośrodka, 3 pacjentów leczonych aktualnie rawulizumabem w badaniu klinicznym + przynajmniej 1 chory z suboptymalną odpowiedzią na ekulizumab

3. Stosowany u chorych na PNH ekulizumab pozwala na kontrolę hemolizy u większości pacjentów. U niektórych można jednak zaobserwować występowanie tzw. przełomów hemolitycznych (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH), tj. zwiększenie częstości występowania epizodów hemolizy pomiędzy podaniami kolejnych dawek leków (w 2-tygodniowych odstępach w trakcie fazy podtrzymującej leczenia) prowadzących do nawrotu symptomów PNH.

Niskie stężenie substancji czynnej na koniec 2-tygodniowego cyklu leczenia może wpływać na występowanie zdarzeń BTH związanych z nieskuteczną kontrolą układu dopełniacza, tzw. zdarzeń BTH zależnych od niekompletnej inhibicji białka C5 (ang. *incomplete C5 inhibition related BTH events*, IncC5Inhib BTH). Inną przyczyną występowania przełomów hemolitycznych, niezwiązaną ze stosowaniem ekulizumabu, jest zwiększona aktywność układu dopełniacza towarzysząca występowaniu infekcji (np. grypy lub wirusowego zapalenia żołądka i jelit), ciąży, zabiegom operacyjnym lub urazom, tzw. przełomy hemolityczne związane ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (ang. *complement-amplifying-condition related BTH events*, CAC BTH). Zauważono, że w praktyce klinicznej leczenia chorych na PNH ekulizumabem w odpowiedzi na pojawiające się zdarzenia BTH, stosuje się różne strategie postępowania, tj. skrócenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (np. do mniej niż 14 dni) lub zwiększenie podawanej dawki⁵. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Soliris®* okres pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu w fazie leczenia podtrzymującego wynosi 14 ± 2 dni. W *ChPL Soliris®* nie zawarto jednak informacji o stosowaniu dawek większych niż 900 mg u chorych na PNH.

Prosimy o wskazanie, jaka jest aktualna praktyka postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych (zdarzeń BTH) w Polsce?

- Zwiększenie dawki ekulizumabu
- Modyfikacja odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku (np. dawka leku na okres krótszy niż 14 dni)
- Brak modyfikacji dawkowania leku

Dodatkowy komentarz: program lekowy nie daje możliwości zwiększenia dawki ekulizumabu, m.in. dlatego że nie ujęto tego w ChPL

4. Prosimy o odpowiedź w przypadku praktyki zwiększania dawki ekulizumabu w odpowiedzi na występowanie zdarzeń BTH.

⁵ Brodsky R.A., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
Kelly R., Arnold L., Richards S., et al., *Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, Blood. 2008;112(11):3441

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem stosuje wyższą dawkę leku?

Odpowiedź:

- Która z wymienionych poniżej dawek ekulizumabu stosowana jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia (dawka leku stosowana raz na 2 tygodnie)?

1200 mg

1500 mg

..... mg

Dodatkowy komentarz:

- Który ze scenariuszy zmiany dawkowania stosuje Pan/Pani u pacjentów, u których występują zdarzenia **BTH związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH)**?

Trwałe zwiększenie dawkowania po wystąpieniu zdarzenia BTH

Jednokrotne zwiększenie dawki w celu unormowania chorego, tj. kontroli symptomów przełomu hemolitycznego

Dodatkowy komentarz: trwałe zwiększenie dawki jest niemożliwe ze względu na ograniczenia wynikające z programu lekowego, ale byłaby to najlepsza opcja dla pacjenta

5. Prosimy o wskazanie, w przypadku praktyki skracania odstępów pomiędzy dawkami ekulizumabu:

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem przyjmuje lek w interwałach krótszych niż 14 dni?

Odpowiedź: około 10-20%

- Który z wymienionych poniżej odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami stosowany jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia?

12 dni

13 dni

... dni

Dodatkowy komentarz: mogę się wypowiadać w imieniu mojego ośrodka

6. Prosimy o wskazanie, które z wymienionych poniżej świadczeń wykorzystywane są w praktyce klinicznej w Polsce, w celu kontroli oraz leczenia przełomów hemolitycznych zależnych od obniżonej inhibicji białka C5 lub pobudzenia aktywności układu dopełniacza - IncC5Inhib BTH oraz CAC BTH (Jeśli wykorzystywane są inne niż wymienione poniżej, prosimy o ich wskazanie w poniższej tabeli).

Zasób	IncC5Inhib BTH		CAC BTH	
	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni
Hospitalizacja na oddziale (dzień)	-	-	-	-
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (dzień)	-	-	-	-
Dializa (jedna sesja)	-	-	-	-
Konsultacja hematologiczna	10%	1	10%	1

Dodatkowy komentarz: dane dotyczą mojego ośrodka

7. Produkt leczniczy Ultomiris® podawany w odstępach 8-tygodniowych, zapewnia natychmiastową, kompletną oraz trwałą inhibicję białka C5. W porównaniu z chorymi leczonymi lekiem Soliris® u pacjentów przyjmujący Ultomiris® nie występują przełomy hemolityczne związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH).

Jak Pan/Pani uważa, jakie mogą być potencjalne korzyści z wydłużenia okresu pomiędzy dawkami leków stosowanych u chorych na PNH (z 2. tygodni w przypadku leku Soliris® do 8. tygodni w przypadku terapii lekiem Ultomiris®) z perspektywy chorych, lekarzy oraz ośrodka?

Korzyści dla pacjenta:

1. Rzadsze wlewy leku u osób aktywnych zawodowo obniżają absencję chorobową w pracy (aktualnie obsługa jednego wlewu ekulizumabu w ramach Oddziałów Dziennych Chemioterapii zajmuje 5-6 godzin, uniemożliwia to pacjentowi wykonywanie pracy zawodowej w dniu wlewu)
2. Mniej epizodów BTH znacząco poprawi jakość życia pacjentów poprzez zmniejszenie dolegliwości
3. Mniej epizodów BTH redukuje ryzyko zakrzepicy
4. Rzadsze wlewy umożliwiają poprawę jakości życia, swobodniejsze przemieszczanie się chorego w obrębie kraju i wyjazdy zagraniczne na dłuższy okres, co jest niezbędne w wykonywaniu niektórych zawodów.

Korzyści dla lekarza:

1. Redukcja wizyt o 3/pacjenta/2 mies. zwalnia miejsce u hematologa dla pacjentów hematoonkologicznych

Korzyści dla ośrodka:

1. Redukcja hospitalizacji w trybie jednodniowym- oszczędność czasu personelu Oddziału Dziennego i Apteki Szpitalnej (przygotowanie 1 wlewu zamiast 4 w miesiącu)
2. Oszczędność pieniędzy dla szpitala – koszt badań krwi, przygotowania wlewu, obsługi przez personel medyczny



1. Prosimy o określenie wielkości populacji docelowej chorych na PNH.

	Liczba chorych
Ilu dorosłych chorych z diagnozą PNH ma Pan/Pani pod swoją opieką jako lekarz prowadzący?	10
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH w Polsce	~100
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH leczonych produktem leczniczym Soliris® (ekulizumab) w Polsce	46
Liczba nowodiagnostowanych dorosłych chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia w Polsce (średnia/rok)	~5

Dodatkowy komentarz:

2. Prosimy o wskazanie, jak wielu chorych rozpocznie stosowanie leku Ultomiris® w przypadku jego refundacji.

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba chorych, która <u>rozpocznie leczenie</u> produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku	25	30
Odsetek chorych z grupy rozpoczynającej leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku, który nie stosował wcześniej ekulizumabu	3	6

Dodatkowy komentarz:

3. Stosowany u chorych na PNH ekulizumab pozwala na kontrolę hemolizy u większości pacjentów. U niektórych można jednak zaobserwować występowanie tzw. przełomów

hemolitycznych (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH), tj. zwiększenie częstości występowania epizodów hemolizy pomiędzy podaniami kolejnych dawek leków (w 2-tygodniowych odstępach w trakcie fazy podtrzymującej leczenia) prowadzących do nawrotu symptomów PNH.

Niskie stężenie substancji czynnej na koniec 2-tygodniowego cyklu leczenia może wpływać na występowanie zdarzeń BTH związanych z nieskuteczną kontrolą układu dopełniacza, tzw. zdarzeń BTH zależnych od niekompletnej inhibicji białka C5 (ang. *incomplete C5 inhibition related BTH events*, IncC5Inhib BTH). Inną przyczyną występowania przełomów hemolitycznych, niezwiązaną ze stosowaniem ekulizumabu, jest zwiększona aktywność układu dopełniacza towarzysząca występowaniu infekcji (np. grypy lub wirusowego zapalenia żołądka i jelit), ciąży, zabiegom operacyjnym lub urazom, tzw. przełomy hemolityczne związane ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (ang. *complement-amplifying-condition related BTH events*, CAC BTH). Zauważono, że w praktyce klinicznej leczenia chorych na PNH ekulizumabem w odpowiedzi na pojawiające się zdarzenia BTH, stosuje się różne strategie postępowania, tj. skrócenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (np. do mniej niż 14 dni) lub zwiększenie podawanej dawki⁶. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Soliris®* okres pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu w fazie leczenia podtrzymującego wynosi 14 ± 2 dni. W *ChPL Soliris®* nie zawarto jednak informacji o stosowaniu dawek większych niż 900 mg u chorych na PNH.

Prosimy o wskazanie, jaka jest aktualna praktyka postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych (zdarzeń BTH) w Polsce?

- Zwiększenie dawki ekulizumabu
- Modyfikacja odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku (np. dawka leku na okres krótszy niż 14 dni) (komentarz: najczęściej)
- Brak modyfikacji dawkowania leku

Dodatkowy komentarz: rzadko zachodzi taka konieczność

⁶ Brodsky R.A., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
Kelly R., Arnold L., Richards S., et al., *Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, Blood. 2008;112(11):3441

4. Prosimy o odpowiedź w przypadku praktyki zwiększania dawki ekulizumabu w odpowiedzi na występowanie zdarzeń BTH.

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem stosuje wyższą dawkę leku?

Odpowiedź: b. rzadko

- Która z wymienionych poniżej dawek ekulizumabu stosowana jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia (dawka leku stosowana raz na 2 tygodnie)?

1200 mg

1500 mg

..... mg

Dodatkowy komentarz:

- Który ze scenariuszy zmiany dawkowania stosuje Pan/Pani u pacjentów, u których występują zdarzenia **BTH związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH)**?

Trwałe zwiększenie dawkowania po wystąpieniu zdarzenia BTH

Jednokrotne zwiększenie dawki w celu unormowania chorego, tj. kontroli symptomów przełomu hemolitycznego

Dodatkowy komentarz: nigdy nie miałam takiego przypadku

5. Prosimy o wskazanie, w przypadku praktyki skracania odstępów pomiędzy dawkami ekulizumabu:

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem przyjmuje lek w interwałach krótszych niż 14 dni?

Odpowiedź: żaden z moich pacjentów

- Który z wymienionych poniżej odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami stosowany jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia?

12 dni

13 dni

... dni

Dodatkowy komentarz: mogę się wypowiadać w imieniu mojego ośrodka

6. Prosimy o wskazanie, które z wymienionych poniżej świadczeń wykorzystywane są w praktyce klinicznej w Polsce, w celu kontroli oraz leczenia przełomów hemolitycznych zależnych od obniżonej inhibicji białka C5 lub pobudzenia aktywności układu dopełniacza - IncC5Inhib BTH oraz CAC BTH (Jeśli wykorzystywane są inne niż wymienione poniżej, prosimy o ich wskazanie w poniższej tabeli).

Zasób	IncC5Inhib BTH		CAC BTH	
	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni
Hospitalizacja na oddziale (dzień)	50-100 %		50-100%	
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (dzień)	1%		5%	
Dializa (jedna sesja)	1%		5%	
Konsultacja hematologiczna	100%		100%	

Dodatkowy komentarz:

7. Produkt leczniczy Ultomiris® podawany w odstępach 8-tygodniowych, zapewnia natychmiastową, kompletną oraz trwałą inhibicję białka C5. W porównaniu z chorymi leczonymi lekiem Soliris® u pacjentów przyjmujący Ultomiris® nie występują przełomy hemolityczne związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH).

Jak Pan/Pani uważa, jakie mogą być potencjalne korzyści z wydłużenia okresu pomiędzy dawkami leków stosowanych u chorych na PNH (z 2. tygodni w przypadku leku Soliris® do 8. tygodni w przypadku terapii lekiem Ultomiris®) z perspektywy chorych, lekarzy oraz ośrodka?

Korzyści dla pacjenta:

1. wzrost skuteczności
2. poprawa HR QoL -> zwłaszcza osoby młode, aktywne zawodowo, uczące się

Korzyści dla lekarza:

1. Mniejsze obciążenie dla lekarzy i personelu
2. Mniejsza biurokracja.

Korzyści dla ośrodka:

Komentarz: Każdy pacjent z klasycznym PNH powinien przejść na Ultomiris.

1. Prosimy o określenie wielkości populacji docelowej chorych na PNH.

	Liczba chorych
Ilu dorosłych chorych z diagnozą PNH ma Pan/Pani pod swoją opieką jako lekarz prowadzący?	3
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH w Polsce	53
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH leczonych produktem leczniczym Soliris® (ekulizumab) w Polsce	50
Liczba nowodiagnozowanych dorosłych chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia w Polsce (średnia/rok)	35-40

Dodatkowy komentarz: Liczba chorych na PNH w Polsce jest prawdopodobnie niedoszacowana.

2. Prosimy o wskazanie, jak wielu chorych rozpocznie stosowanie leku Ultomiris® w przypadku jego refundacji.

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba chorych, która rozpocznie leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku	48	58
Odsetek chorych z grupy rozpoczynającej leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku, który nie stosował wcześniej ekulizumabu	30%	40%

Dodatkowy komentarz: Stosowanie Ultomirisu jest preferowane przez chorych leczonych wcześniej ekulizumabem (w Polsce dotyczy to małej liczby chorych w badaniu). Pozwala prowadzić zdecydowanie „lepsze” życie.

3. Stosowany u chorych na PNH ekulizumab pozwala na kontrolę hemolizy u większości pacjentów. U niektórych można jednak zaobserwować występowanie tzw. przełomów hemolitycznych (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH), tj. zwiększenie częstości występowania epizodów hemolizy pomiędzy podaniami kolejnych dawek leków (w 2-tygodniowych odstępach w trakcie fazy podtrzymującej leczenia) prowadzących do nawrotu symptomów PNH.

Niskie stężenie substancji czynnej na koniec 2-tygodniowego cyklu leczenia może wpływać na występowanie zdarzeń BTH związanych z nieskuteczną kontrolą układu dopełniacza, tzw. zdarzeń BTH zależnych od niekompletnej inhibicji białka C5

(ang. *incomplete C5 inhibition related BTH events*, IncC5Inhib BTH). Inną przyczyną występowania przełomów hemolitycznych, niezwiązaną ze stosowaniem ekulizumabu, jest zwiększona aktywność układu dopełniacza towarzysząca występowaniu infekcji (np. grypy lub wirusowego zapalenia żołądka i jelit), ciąży, zabiegom operacyjnym lub urazom, tzw. przełomy hemolityczne związane ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (ang. *complement-amplifying-condition related BTH events*, CAC BTH). Zauważono, że w praktyce klinicznej leczenia chorych na PNH ekulizumabem w odpowiedzi na pojawiające się zdarzenia BTH, stosuje się różne strategie postępowania, tj. skrócenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (np. do mniej niż 14 dni) lub zwiększenie podawanej dawki⁷. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Soliris®* okres pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu w fazie leczenia podtrzymującego wynosi 14 ± 2 dni. W *ChPL Soliris®* nie zawarto jednak informacji o stosowaniu dawek większych niż 900 mg u chorych na PNH.

Prosimy o wskazanie, jaka jest aktualna praktyka postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych (zdarzeń BTH) w Polsce?

- Zwiększenie dawki ekulizumabu
- Modyfikacja odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku (np. dawka leku na okres krótszy niż 14 dni)
- Brak modyfikacji dawkowania leku

Dodatkowy komentarz: Brak jest szczegółowych danych dotyczących chorych leczonych ekulizumabem w Polsce.

4. Prosimy o odpowiedź w przypadku praktyki zwiększania dawki ekulizumabu w odpowiedzi na występowanie zdarzeń BTH.

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem stosuje wyższą dawkę leku?

Odpowiedź: brak danych

⁷ Brodsky R.A., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
 Kelly R., Arnold L., Richards S., et al., *Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, Blood. 2008;112(11):3441

- Która z wymienionych poniżej dawek ekulizumabu stosowana jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia (dawka leku stosowana raz na 2 tygodnie)?

1200 mg

1500 mg

..... mg

Dodatkowy komentarz: Zwiększenie dawki jednorazowej może wydłużać czas podawania leku w infuzji – możliwość reakcji na przeciwciało (gorączka, dreszcze itp.)

- Który ze scenariuszy zmiany dawkowania stosuje Pan/Pani u pacjentów, u których występują zdarzenia **BTH związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH)**?

Trwałe zwiększenie dawkowania po wystąpieniu zdarzenia BTH

Jednokrotne zwiększenie dawki w celu unormowania chorego, tj. kontroli symptomów przełomu hemolitycznego

Dodatkowy komentarz: W przypadku utrzymywania się nasilonej hemolizy, zwiększenie dawki lub zmniejszenie odstępów może być trwałe.

5. Prosimy o wskazanie, w przypadku praktyki skracania odstępów pomiędzy dawkami ekulizumabu:

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem przyjmuje lek w interwałach krótszych niż 14 dni?

Odpowiedź: Brak szczegółowych danych. Może to dotyczyć 1-2 chorych.

- Który z wymienionych poniżej odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami stosowany jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia?

12 dni

13 dni

... dni

Dodatkowy komentarz:

6. Prosimy o wskazanie, które z wymienionych poniżej świadczeń wykorzystywane są w praktyce klinicznej w Polsce, w celu kontroli oraz leczenia przełomów hemolitycznych

zależnych od obniżonej inhibicji białka C5 lub pobudzenia aktywności układu dopełniacza - IncC5Inhib BTH oraz CAC BTH (Jeśli wykorzystywane są inne niż wymienione poniżej, prosimy o ich wskazanie w poniższej tabeli).

Zasób	IncC5Inhib BTH		CAC BTH	
	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni
Hospitalizacja na oddziale (dzień)				
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (dzień)				
Dializa (jedna sesja)				
Konsultacja hematologiczna				

Dodatkowy komentarz: Brak danych o stosowaniu innych leków. Są one ewentualnie dostępne w badaniach klinicznych.

7. Produkt leczniczy Ultomiris® podawany w odstępach 8-tygodniowych, zapewnia natychmiastową, kompletną oraz trwałą inhibicję białka C5. W porównaniu z chorymi leczonymi lekiem Soliris® u pacjentów przyjmujący Ultomiris® nie występują przełomy hemolityczne związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH).

Jak Pan/Pani uważa, jakie mogą być potencjalne korzyści z wydłużenia okresu pomiędzy dawkami leków stosowanych u chorych na PNH (z 2. tygodni w przypadku leku Soliris® do 8. tygodni w przypadku terapii lekiem Ultomiris®) z perspektywy chorych, lekarzy oraz ośrodka?

Korzyści dla pacjenta:

Poprawa jakości życia. Praca zawodowa, bez częstych nieobecności w pracy, możliwość dłuższych urlopów itp.

Mniej lub brak powikłań w postaci przełomu hemolitycznego.

Korzyści dla lekarza:

Mniejsze obciążenie pracą.

Lepsze wyniki leczenia (brak lub mniej przełomów hemolitycznych).

Korzyści dla ośrodka:

Mniejsze obciążenie pracą personelu pielęgniarskiego i lekarzy.

1. Prosimy o określenie wielkości populacji docelowej chorych na PNH.

	Liczba chorych
Ilud dorosłych chorych z diagnozą PNH ma Pan/Pani pod swoją opieką jako lekarz prowadzący?	9
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH w Polsce	60
Aktualna liczba dorosłych chorych z diagnozą PNH leczonych produktem leczniczym Soliris® (ekulizumab) w Polsce	43
Liczba nowodiagnostowanych dorosłych chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia w Polsce (średnia/rok)	ok. 10

Dodatkowy komentarz:.....

2. Prosimy o wskazanie, jak wielu chorych rozpocznie stosowanie leku Ultomiris® w przypadku jego refundacji.

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba chorych, która rozpocznie leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku	30	10
Odsetek chorych z grupy rozpoczynającej leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku, który nie stosował wcześniej ekulizumabu	10%	100%

Dodatkowy komentarz:

3. Stosowany u chorych na PNH ekulizumab pozwala na kontrolę hemolizy u większości pacjentów. U niektórych można jednak zaobserwować występowanie tzw. przełomów hemolitycznych (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH), tj. zwiększenie częstości występowania epizodów hemolizy pomiędzy podaniami kolejnych dawek leków (w 2-tygodniowych odstępach w trakcie fazy podtrzymującej leczenia) prowadzących do nawrotu symptomów PNH.

Niskie stężenie substancji czynnej na koniec 2-tygodniowego cyklu leczenia może wpływać na występowanie zdarzeń BTH związanych z nieskuteczną kontrolą układu dopełniacza, tzw. zdarzeń BTH zależnych od niekompletnej inhibicji białka C5 (ang. *incomplete C5 inhibition related BTH events*, IncC5Inhib BTH). Inną przyczyną występowania przełomów hemolitycznych, niezwiązaną ze stosowaniem ekulizumabu, jest zwiększona aktywność układu dopełniacza towarzysząca występowaniu infekcji (np. grypy lub wirusowego zapalenia żołądka i jelit), ciąży, zabiegom operacyjnym lub urazom, tzw. przełomy hemolityczne związane ze stanem pobudzenia aktywności

układu dopełniacza (ang. *complement-amplifying-condition related BTH events, CAC BTH*). Zauważono, że w praktyce klinicznej leczenia chorych na PNH ekulizumabem w odpowiedzi na pojawiające się zdarzenia BTH, stosuje się różne strategie postępowania, tj. skrócenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (np. do mniej niż 14 dni) lub zwiększenie podawanej dawki⁸. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Soliris®* okres pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu w fazie leczenia podtrzymującego wynosi 14 ± 2 dni. W *ChPL Soliris®* nie zawarto jednak informacji o stosowaniu dawek większych niż 900 mg u chorych na PNH.

Prosimy o wskazanie, jaka jest aktualna praktyka postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych (zdarzeń BTH) w Polsce?

- Zwiększenie dawki ekulizumabu
- Modyfikacja odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku (np. dawka leku na okres krótszy niż 14 dni)
- Brak modyfikacji dawkowania leku

Dodatkowy komentarz: Podejmuje się próby modyfikacji odstępów między kolejnymi dawkami.

4. Prosimy o odpowiedź w przypadku praktyki zwiększania dawki ekulizumabu w odpowiedzi na występowanie zdarzeń BTH.

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem stosuje wyższą dawkę leku?

Odpowiedź: nie znam takich danych

- Która z wymienionych poniżej dawek ekulizumabu stosowana jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia (dawka leku stosowana raz na 2 tygodnie)?
- 1200 mg
- 1500 mg
- mg

⁸ Brodsky R.A., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
Kelly R., Arnold L., Richards S., et al., *Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, Blood. 2008;112(11):3441

Dodatkowy komentarz: j.w.

- Który ze scenariuszy zmiany dawkowania stosuje Pan/Pani u pacjentów, u których występują zdarzenia **BTH związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH)**?

Trwałe zwiększenie dawkowania po wystąpieniu zdarzenia BTH

Jednokrotne zwiększenie dawki w celu unormowania chorego, tj. kontroli symptomów przełomu hemolitycznego

Dodatkowy komentarz:

5. Prosimy o wskazanie, w przypadku praktyki skracania odstępów pomiędzy dawkami ekulizumabu:

- Jaki odsetek dorosłych chorych na PNH leczonych ekulizumabem przyjmuje lek w interwałach krótszych niż 14 dni?

Odpowiedź: Myślę, że dotyczy to niewielkiej grupy chorych, może ok 10%

- Który z wymienionych poniżej odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami stosowany jest najczęściej w przypadku modyfikacji leczenia?

12 dni

13 dni

... dni

Dodatkowy komentarz: Indywidualnie u poszczególnych chorych

6. Prosimy o wskazanie, które z wymienionych poniżej świadczeń wykorzystywane są w praktyce klinicznej w Polsce, w celu kontroli oraz leczenia przełomów hemolitycznych zależnych od obniżonej inhibicji białka C5 lub pobudzenia aktywności układu dopełniacza - IncC5Inhib BTH oraz CAC BTH (Jeśli wykorzystywane są inne niż wymienione poniżej, prosimy o ich wskazanie w poniższej tabeli).

Zasób	IncC5Inhib BTH		CAC BTH	
	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni	% chorych	Liczba wykonanych świadczeń w okresie 2. tygodni
Hospitalizacja na oddziale (dzień)			50-60%	
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (dzień)	nie		5%	
Dializa (jedna sesja)	nie		5-10%	
Konsultacja hematologiczna	tak 100%		tak 100%	

Dodatkowy komentarz: Obie sytuacje są rzadko występujące, więc nie umiem podać liczby świadczeń w okresie 2 tygodni

7. Produkt leczniczy Ultomiris® podawany w odstępach 8-tygodniowych, zapewnia natychmiastową, kompletną oraz trwałą inhibicję białka C5. W porównaniu z chorymi leczonymi lekiem Soliris® u pacjentów przyjmujący Ultomiris® nie występują przełomy hemolityczne związane z niekompletną inhibicją białka C5 (IncC5Inhib BTH).

Jak Pan/Pani uważa, jakie mogą być potencjalne korzyści z wydłużenia okresu pomiędzy dawkami leków stosowanych u chorych na PNH (z 2. tygodni w przypadku leku Soliris® do 8. tygodni w przypadku terapii lekiem Ultomiris®) z perspektywy chorych, lekarzy oraz ośrodka?

Korzyści dla pacjenta:

Poprawa jakości życia, pacjent jest skutecznie leczony, a jednocześnie rzadziej odbywa się hospitalizacja związana z podaniem leku i mniejsza jest absencja w pracy. Wielu pracujących/studujących pacjentów chce przyjmować lek jak najrzadziej. Dodatkowym aspektem jest oszczędzanie żył – mniejszy problem z dostępem żylnym, gdy w perspektywie jest przewlekła, długoletnia terapia.

Korzyści dla lekarza:

Dobra kontrola choroby.

Łatwiejsze podawanie leku (żyły nie są tak bardzo obciążone).

Korzyści dla ośrodka:

Wizyta pacjenta odbywa się rzadziej przy jednoczesnej skutecznej kontroli choroby.

9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

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, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.7.1. i 5.

10. Spis tabel

Tabela 1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	26
Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.....	27
Tabela 3. Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii	31
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	45
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris [®]	47
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Soliris [®]	51
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	56
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	86

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Ekspansja klonalna komórek PNH.....	16
Rysunek 2. Schemat przebiegu hemolizy spowodowanej silną aktywacją układu dopełniacza.....	23

12. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Almomen 2014	Almomen A.K., Al Bakistani A.G., Alsaeed A. i in., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Diagnosis and management protocol</i> , Appl Hematol 2014, 5: 37-44
Andrys 2018	Andrys B., Korybalska K. <i>Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anti-K</i> , Med. Rodz 2018, 21(2): 133-138
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Brodsky 2008	Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E. i in., <i>Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood 2008, 111 (4):1840-1847
Brodsky 2014	Brodsky R.A., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood. 2014, 124 (18): 2804-2811
Brodsky 2017	Brodsky R.A., <i>Eculizumab: another breakthrough</i> , Blood 2017, 129: 922-923
CAoPNHP 2018	Canadian Association of PNH Patients, <i>The guide to living well with PNH</i> , 2018
ChPL Acenocumarol	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF</i> ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Acenocumarol_WZF_4.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Acidum	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum Folicum Richter</i> ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Acidum_Folicum_Richter.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Ciphin	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin 500</i> ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ciphin_tab_pow.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Encorton	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton</i> ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Endoxan	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan</i> ®, http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Soliris	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris</i> ®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/anx_138449_pl.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
ChPL Ultomiris®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris</i> ®
ChPL Warfin	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin</i> ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Warfin_tabl_dwiedawki.pdf (data dostępu 08.05.2019 r.)
Dane od Wnioskodawcy	Niepublikowane dane z badań włączonych do analizy klinicznej
Devalet 2015	Devalet B., Mullier F., Chatelain B. i in., <i>Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review</i> , European Journal of Haematology 2015, 95 (3): 190-198
DeZern 2015	DeZern A.E., Brodsky R.A., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia</i> , Hematol Oncol Clin North Am. 2015, 29 (3): 479–494
DeZern 2018	DeZern A.E., Borowitz M.J., <i>ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 - clinical utility</i> , Cytometry B Clin Cytom. 2018, 94 (1): 16-22
EMA 2015	EMA, <i>Public summary of opinion on orphan designation</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/03/166-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-eculizumab-treatment-paroxysmal-nocturnal_en.pdf (data dostępu: 08.05.2019 r.)
Escalante 2019	Escalante C.P., Chisolm S., Song J. i in., <i>Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Cancer Med. 2019, 8 (2): 543-553
Harder 2016	Harder M.J., Kuhn N., Schrezenmeier H. i in., <i>Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation</i> , Blood. 2017, 129 (8): 970-980
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 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 08.05.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Hill 2006	Hill A., Platt P.J., Smith A. i in., <i>The incidence and prevalence of Paroxymal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire</i> , Haematologica/ The Hematology Journal 2007, 92 (s1)
Hill 2017	Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Nat Rev Dis Primers. 2017, 3: 17028
Hillmen 1995	Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M. i in., <i>Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , N Engl J Med 1995, 333 (19): 1253-1258
Hillmen 2006	Hillmen P., Young N. S., Schubert J. i in. <i>The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . N Engl Med 2006, 355(12): 1233-1243
Kelly 2011	Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M. i in., <i>Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival</i> , Blood. 2011, 117 (25): 6786-6792
Klaska 2007	Klaska I., Nowak J.Z., <i>Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii</i> , Postepy Hig Med Dosw. 2007, 61: 167-177
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor – experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> , Blood 2019, 133(6): 540-549
Kwestionariusz EORTC	EORTC QLQ-C30 (version 3), https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf (data dostępu: 08.05.2019 r.)
Kwestionariusz FACIT-F	FACIT Fatigue Scale (Version 4), http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/FACIT-F_INDICE.pdf (data dostępu: 08.05.2019 r.)
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong 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
Mitchell 2017	Mitchell R., Salkeld E., Chisolm S., Clark M., Shammo J.M., <i>Path to Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Results of an Exploratory Study Conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey</i> , SM Clin Med Oncol. 2017, 1 (1): 1001
Mohammed 2016	Mohammed A.A., EL-Tanni H., Mohammed A.A. i in., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bed</i> , Indian J Hematol Blood Transfus. 2016, 32 (4): 383–391
Nakayama 2016	Nakayama H., Usuki K., Echizen H., Ogawa R., Orii T., <i>Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , Biol Pharm Bull. 2016, 39 (2): 285-288
OMZ 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Parker 2005	Parker C., Omine M., Richards S. i in., <i>Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood. 2005, 106 (12): 3699–3709
Piekarska 2015	Piekarska A., Spychalska J., <i>Nowe spojrzenie na nocną napadową hemoglobinurię</i> , Hematologia 2013, 6 (3): 278-292
PNH-NORD	National Organization for Rare Diseases, <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/ (data dostępu: 12.04.2019 r.)
RMZ 2012	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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Roth 2018	Röth A., Rottinghaus S.T., Hill A., Rawulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies, <i>Blood Adv.</i> 2018, 2 (17): 2176–2185
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> , <i>Case Rep Hematol.</i> 2019, 2019: 8928623
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> , <i>Haematologica.</i> 2014, 99 (5): 922-929
Spsychalska 2013	Spsychalska J., Brojer E., <i>Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka</i> , <i>Hematologia</i> 2013, 4 (4): 301-320
UST 2011	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
WŚGLS 2017	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
Zawisza 2010	Zawisza K., Tobiasz-Adamczyk B., Nowak W., Kulig J., Jędryś J., <i>Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23)</i> , <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81: 262-267
Żupańska 2011	Żupańska B., Spsychalska J., Pyl H., <i>Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydiloinozytolowej (GPI)</i> , <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2012, 43 (1): 75-82
Wytyczne i rekomendacje	
ASH 2016	American Society of Hematology: Parker C.J., <i>Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2016, 2016 (1): 208-216
CPNHN 2018	Canadian PNH Network: Patriquin C., Kiss T., Caplan S. i in. <i>How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry</i> . <i>Eur J Haematol.</i> 2019, 102:36-52
DGHO 2012	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)</i> , DGHO 2012
PESG 2016	PNH Education and Study Group, <i>Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines</i> , <i>Am J Blood Res</i> 2016, 6 (2):19-27
RP Soliris 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 70/2016 z dnia 10 listopada 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml. W ramach programu „Leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”</i>