Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab)

w ramach programu lekowego

Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.1.2021

Data ukończenia: 24.03.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Alexion Europe SAS*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Alexion Europe SAS*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

Wykaz wybranych skrótów

AA	niedokrwistość aplastyczna
ABHH	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aHUS	zespół hemolityczno-mocznicowy
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMT	przeszczep szpiku kostnego
BTH	przełom hemolityczny
CAC	warunki pobudzające układ dopełniacza
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAS	układ dopełniacza
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
cPNH	klon z defektem PNH
CPNHN	Canadian PNH Network
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft fur hematologie und medizinische onkologie
EKU	ekulizumab
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FACIT-F	Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych - zmęczenie
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GPI	glikozylofosfatydyloinozytol (ang. glycosylphosphatidylinositol)
GPI-AP	białko kotwicy glikozylofosfatydylowej (ang. glycosylphosphatidylinositol anchored protein)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HGB-S	stabilizacja hemoglobiny
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	jednorodna grupa pacjentów
kkcz.	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MDS	zespoły mielodysplastyczne
MMRM	model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NORD	National Organization for Rare Disorders
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESG	Professional Education Services Group
PIGA	phosphatidylinositol glycan class A
PKB	produkt krajowy brutto
PNH	nocna napadowa hemoglobinuria
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 9
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... 10
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 14
3.2. Problem zdrowotny ... 14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej ... 15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 23
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 25
4. Ocena analizy klinicznej ... 27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 47
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 50

5. Ocena analizy ekonomicznej 51
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy 51
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy 51
5.1.2. Dane wejściowe do modelu 52
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy 53
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej 53
5.2.2. Wyniki analizy progowej 55
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości 55
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy 57
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy 57
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu 57
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 58
5.3.4. Obliczenia własne Agencji 58
5.4. Komentarz Agencji 58
6. Ocena analizy wpływu na budżet 59
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 59
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy 59
6.1.2. Dane wejściowe do modelu 59
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 61
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 62
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy 63
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości 64
6.3.3. Obliczenia własne Agencji 65
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę 67
8. Uwagi do zapisów programu lekowego 68
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 70
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 71
11. Kluczowe informacje i wnioski 72
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych 76
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA 77
14. Źródła 78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	19.01.2021 r. PLR.4500.390.2020.19MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552
- Wnioskowane wskazanie:

  w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

Wnioskodawca
Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.01.2021 r., znak PLR.4500.390.2020.19MN (data wpływu do AOTMiT 19.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552

w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem" we wskazaniu leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.02.2021 r., znak OT.4231.1.2021.MKS.13.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 05.03.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [redacted], Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [redacted], Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [redacted], Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [redacted], Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [redacted], Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ultomiris zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<table>
<tr><td>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</td><td>Ultomiris, rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.,
GTIN 05391527743552</td></tr>
<tr><td>Kod ATC</td><td>L04AA43
L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
L04A – leki immunosupresyjne
L04AA – selektywne leki immunosupresyjne</td></tr>
<tr><td>Substancja czynna</td><td>rawulizumab</td></tr>
<tr><td>Wnioskowane wskazanie</td><td>leczenie dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię</td></tr>
<tr><td>Dawkowanie</td><td>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.
Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu, lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem).
W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.
<table>
<tr><th>Zakres masy ciała (kg)</th><th>Dawka nasycająca (mg)</th><th>Dawka podtrzymująca (mg)</th><th>Odstęp między dawkami</th></tr>
<tr><td>od ≥ 40 do <60</td><td>2400</td><td>3000</td><td rowspan="3">Co 8 tygodni</td></tr>
<tr><td>od ≥ 60 do < 100</td><td>2700</td><td>3300</td></tr>
<tr><td>≥ 100</td><td>3000</td><td>3600</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Droga podania</td><td>dożylnie</td></tr>
<tr><td>Mechanizm działania na podstawie ChPL</td><td>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.
Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</td></tr>
</table>

Źródło: ChPL Ultomiris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 EMA pozwolenie nr: EU/1/19/1371/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH): • u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inh bitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: ChPL Ultomiris

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultomiris nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	

	3)
Określenie czasu leczenia w programie	•
Kryteria wyłączenia z programu	•
Monitorowanie leczenia rawulizumabem	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Rawulizumab wnioskowany jest do stosowania w ramach nowego programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Program rozróżnia kwalifikację pacjentów pod względem wcześniejszego stosowania inhibitorów C5 – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności i kwalifikacji do nowej grupy limitowej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek. Inhibicja układu dopełniacza może polegać na specyficznym wiązaniu białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę C5b-9. Najważniejsze znaczenie kliniczne w przebiegu PNH ma proces hemolizy erytrocytów, warunkujący obraz kliniczny.

Źródło: Wróbel 2011, Spychalska 2013

Rozpoznanie

PNH można podejrzewać u osób z objawami hemolizy wewnątrznaczyniowej (np. hemoglobinuria, wysokie stężenie LDH w surowicy) bez znanej przyczyny. Diagnozę można postawić na podstawie dokładnej oceny klinicznej, szczegółowej historii pacjenta i szeregu specjalistycznych testów. Głównym badaniem diagnostycznym dla osób z podejrzeniem PNH jest cytometria przepływowa z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i odczynnika FLAER. Za pomocą cytometrii przepływowej ocenia się stosunek ilościowy klonu z defektem PNH (cPNH) – komórek potomnych (nowopowstałych) krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku pozbawionych cząsteczek glikozylofosfatydyloinozytolu.

Źródło: Spychalska 2013, NORD 2019

Klasyfikacja

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku:

- klasyczna – cPNH 50-100%. Cechą dominującą jest znaczna wewnątrznaczyniowa hemoliza. Mogą towarzyszyć epizody hemoglobinurii. U większości pacjentów oprócz niedokrwistości występuje granulocytopenia i/lub trombocytopenia.
- (*typ drugi*) PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego – u pacjentów z tą postacią PNH występuje niedokrwistość aplastyczna (AA), czy zespół mielodysplastyczny. cPNH stanowi 25-50% (0,01-50%). U pacjentów najczęściej występuje łagodna hemoliza wewnątrznaczyniowa.
- subkliniczna – cPNH <25%, najczęściej <1%. Nie obserwuje się cech hemolizy, dominują natomiast objawy niewydolności szpiku. W przypadku AA z towarzyszącym klonem PNH po skutecznej terapii immunoablacyjnej może dojść do regeneracji hematopoetycznej cPNH i przejścia z podtypu subklinicznego do postaci klasycznej.

Źródło: Piekarska 2015, Spychalska 2013

Epidemiologia

PNH rozpoznaje się w każdym wieku, najczęściej u osób młodych. Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec czerwca 2020 r. ludność Polski liczyła 38 354 000 osób[1]. 105 pacjentów zdiagnozowanych w ciągu 16,5 roku przekłada się na zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób/rok.

Źródło: Piekarska 2015, Żupańska 2012, GUS 2020

Rokowanie

PNH jest chorobą rozpoznawaną w każdym wieku (mediana wieku pacjenta przy rozpoznaniu 30-35 lat). Dotyka w równym stopniu mężczyzn i kobiety. Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem).

Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Około 64% chorych na PNH cierpi na przewlekłą chorobę nerek, która odpowiada za 8–18% zgonów.

Około 66% chorych na PNH zgłasza duszność, której przyczyną może być między innymi nadciśnienie płucne, potwierdzane w badaniach u przynajmniej 47% chorych.

Do innych objawów PNH rzutujących na jakość życia pacjentów należą: zmęczenie (80%), bóle głowy (63%), zaburzenia erekcji (38% płci męskiej), silne bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania. Zaburzenia erekcji i połykania są związane z dystonią mięśni gładkich.

Źródło: ABHH 2020, Piekarska 2015, Kelly 2011

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów ze stwierdzoną PNH leczonych ekulizumabem w latach 2018-2021 według informacji uzyskanych od eksperta oraz danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z PNH włączanych do programu lekowego z ekulizumabem

Rok realizacji	Dane NFZ	[redacted]
2018*	21	22
2019	25	26
2020	11**	16
2021	b.d.	1

* pacjenci włączani do programu lekowego od 04.2018 r.

** liczba pacjentów włączonych do programu lekowego do końca 06.2020 r.

Liczebność

Według danych NFZ od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego w sumie 57 osób. U 4 (7,02%) pacjentów odnotowano dyskontynuację leczenia lub nastąpił zgon (u 3 wykonano przeszczep allo-HSCT, jeden pacjent zmarł), 5 (8,77%) pacjentów rozpoczęło leczenie ekulizumabem od dawki podtrzymującej, co może oznaczać finansowanie terapii lekiem Soliris ze środków własnych, przed kwalifikacją do programu lekowego.

[1] Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/28/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_30.06.2020.pdf

Charakterystyka pacjentów

Modyfikację leczenia ekulizumabem, w postaci skróconego interwału czasowego, zastosowano u 5 pacjentów, co stanowi 8,77% wszystkich przypadków. Modyfikację należy rozumieć jako stała lub okresowa (co najmniej 5 kolejnych infuzji) zmiana interwałów czasowych między dawkami podtrzymującymi wynosząca różnicę od zalecanego interwału równego 14 dni. Nie uwzględniano pojedynczych sytuacji, które dopuszcza ChPL wskazując na odchylenie ± 2 dni między kolejnymi podaniami. U żadnego z pacjentów nie modyfikowano dawkowania, wykorzystywano 600 mg w dawce nasycającej oraz 900 mg w dawce podtrzymującej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Dane uzyskane od NFZ – rzeczywista praktyka kliniczna leczenie PNH w warunkach polskich

Rok	l. pacjentów włączonych do programu lekowego	dyskontynuacja leczenia lub zgon	rozpoczęcie od dawki podtrzymującej	modyfikacja leczenia	średni wiek pacjentów włączanych do programu lekowego
2018	21	2	4	0	41,7
2019	25	2	1	3	42,8
2020	11	0	0	2	48,5
Suma	**57**	**4**	**5**	**5**	**43,5 (średnia)**

Tabela 7. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla PNH

PNH	dr n. med. Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	[redacted]	[redacted]	dr hab. n. med. Marek Hus prof. UMLub Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Nie posiadam takich danych	59	Około 70 osób	68
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Dane statystyczne podają 1,3 pacj./1mln/rok, zatem w Polsce ok 50 pacj./rok	-	8	Chorobowość 7-15 na 1 mln
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	80% (ocena własna)	-	Około 95%	60-70%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunkowe dane światowe o zachorowaniach	Dane z systemu SMPT	Szacunki własne	-

Komentarz [redacted]: *dane z systemu SMPT: od marca 2018 do programu lekowego pn. Leczenie Nocnej Napadowej hemoglobinurii (PNH) – leczenie ekulizumabem zostało włączonych 65 pacjentów, w roku 2018 – 22, w 2019 – 26, w 2020 – 16, w 2021 – 1 pacjent, w tym czasie 2 pacjentów wycofało zgodę na leczenie, 2 pacjentów zmarło, 2 pacjentów jest zawieszonych z powodu przeszczepu szpiku allo-SCT, u 1 chorego zaprzestano leczenia z uwagi na brak efektów. Obecnie leczonych jest 59 pacjentów w wieku 19-80 lat*.

Komentarz prof. Marka Hus: *W Polsce od 2017 roku EKU dostępny jest w ramach programu lekowego NFZ. Dotychczas zakwalifikowano 67 chorych do leczenia EKU. kwalifikowani są pacjenci z cPNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej, z co najmniej jednym z objawów* oraz *powikłaniem związanym z hemolizą.*

Kluczowym elementem terapii jest ingerencja w układ dopełniacza za pomocą ekulizumabu, która przerywa „błędne koło" nieprawidłowości i ogranicza dolegliwości związane z przewlekłą hemolizą. Co najważniejsze, jest najlepszą profilaktyką przeciwzakrzepową i pozwala opanować ostre epizody zakrzepowo-zatorowe. Istnieją już dane wskazujące na brak różnic w przeżyciu chorych na PNH leczonych ekulizumabem w porównaniu z grupą osób zdrowych równoważną pod względem wieku i płci. W przypadku braku możliwości stosowania ekulizumabu należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT, które jako jedyna metoda może prowadzić do wyleczenia, jest jednak obarczona ryzykiem poważnych powikłań i zgonu.

Na podstawie otrzymanego raportu z ośrodków polskich można stwierdzić, że leczenie EKU podniosło jakość życia pacjentów z PNH. Większość chorych uniezależniła się od przetoczeń preparatami krwi. Na podstawie analizy danych u około 92% pacjentów doszło do ustąpienia trombofilii (incydentów zatorowo-zakrzepowych). Pacjenci podczas wizyt regularnie mają kontrolowane parametry hemolizy, morfologii krwi. Już w pierwszych tygodniach leczenia następuje głęboki spadek stężenia LDH (jako podstawowego wykładnika przewlekłej, wewnątrznaczyniowej hemolizy). Leczenie EKU pozwoliło uzyskać zależną od czasu poprawę funkcji nerek, redukcję nadciśnienia płucnego, zmniejszenie uczucia duszności bez względu na wartości hemoglobiny. Wyniki w skali zmęczenia FACIT uległy istotnej poprawie już w ciągu pierwszego tygodnia leczenia i utrzymują się przez długie miesiące leczenia w poprawie.

Pacjenci z PNH są szczególna grupą pacjentów narażoną na zakażenie SARS COV-2. Dane literaturowe oraz obserwacje własne – polskich pacjentów - wskazują iż pacjenci z PNH z zakażeniem COVID-19 prezentują typowe objawy takie jak niewielka gorączka przez kilka dni. W trakcie infekcji u kilku polskich pacjentów nie wystąpiło zaostrzenie hemolityczne, nie było też konieczności przyjęcia do szpitala. Podsumowując, doniesienia naukowe oraz obserwacje polskie sugerują, że pacjenci z PNH, czy to po zahamowaniu dopełniacza, czy nie, nie są znacznie bardziej narażeni na zakażenie COVID-19 w porównaniu z populacją ogólną. W rzeczywistości podstawowe środki ochronne przeciwko COVID-19 zawsze były zalecane pacjentom z PNH, zwłaszcza podczas leczenia i prawdopodobnie były uważnie przestrzegane podczas pandemii. Z drugiej strony uważa się, że aktywacja immunologiczna i stan zapalny odgrywają ważną rolę w klinicznym nasileniu zapalenia płuc COVID-19. Hamowanie dopełniacza, które jest badane w chorobie COVID-19, wydaje się przynajmniej korzystne w PNH.

Kilku pacjentów objętych izolacją lub kwarantanną związaną z infekcją SARS COV-2, było zmuszonych do opuszczenia podania dawki EKU co skutkowało pogorszeniem jakości życia, spadkiem wartości hemoglobiny i w niektórych przypadkach konieczności transfuzji kkcz. Można zatem wnioskować, iż istnieje konieczność regularnego leczenia ekulizumabem.

Podawanie ekulizumabu chorej w ciąży ma uzasadnienie, jeżeli „potencjalne korzyści przewyższają ryzyko". Personel polski ma doświadczenie ze stosowaniem EKU, wobec czego podjęto decyzję o kontynuowaniu terapii podczas ciąży i połogu. Ekulizumab okazał się korzystnym rozwiązaniem i ciąża przebiegała bez powikłań. Nie było konieczności zwiększenia dawki oraz intensywności podawania leku w trakcie ciąży i połogu.

Podsumowując, wydaje się że, terapia PNH w ramach programu lekowego NFZ potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo oraz właściwy standard terapii:

1. *U większości chorych stwierdza się bardzo dobrą tolerancję leczenia*
    - *odnotowano zgon 1 chorego po rozpoczęciu terapii*
    - *1 chory wycofał zgodę na kontynuację leczenia*
    - *u 1 chorego zaprzestano leczenia z uwagi na brak efektów*
    - *w trakcie trwania programu u 2 chorych wykonano allo-HSCT, jedna chora jest w trakcie kwalifikacji do allo transplantacji szpiku*

2. *Od momentu zastosowania EKULIZUMABU zdecydowana większość pacjentów nie wymaga przetaczania kkcz. lub istotnie zmniejszyło częstość transfuzji,*

3. *nie obserwowano powikłań infekcyjnych i epizodów zakrzepowo-zatorowych,*

    - *odnotowano 1 epizod hemolizy „przełomowej" w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych, wymagający przejściowo zwiększenia częstotliwości podawania leku (co 12 dni)*

4. *Ciąża*

    - *w trakcie terapii odnotowano jedno zajście w ciążę z kontynuacją leczenia bez powikłań do porodu*

5. *Sprawność fizyczna – aktywność zawodowa*

    - *u leczonych pacjentów nastąpiła bardzo istotna poprawa aktywności fizycznej oraz samopoczucia. Pacjenci aktywni zawodowo powrócili do swoich zajęć i obowiązków związanych z wykształceniem i pracą zawodową*

6. *Zachorowania na COVID-19*

Wśród pacjentów leczonych w programie 4 chorych przebyło infekcję SarsCov-2

- *1 pacjent bezobjawowo*
- *3 pacjentów umiarkowanie, bez potrzeby hospitalizacji*

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) https://www.nice.org.uk/;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) http://www.pthit.pl/
- European Society for Medical Oncology (ESMO) https://www.esmo.org/
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) https://www.nccn.org/
- British Society for Haematology (BSH) https://b-s-h.org.uk/
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), https://kce.fgov.be/;
- Guidelines Central (GC), http://www.guidelinecentral.com;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), https://www.nhmrc.gov.au;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), https://www.guideline.gov/;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), https://www.health.govt.nz/;
- Prescrire International, http://english.prescrire.org/en;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), https://www.racgp.org.au/;
- Trip Database, https://www.tripdatabase.com/;
- Alberta Health Services (AHS), https://www.albertahealthservices.ca/;
- American Society of Hematology (ASH), https://ashpublications.org/

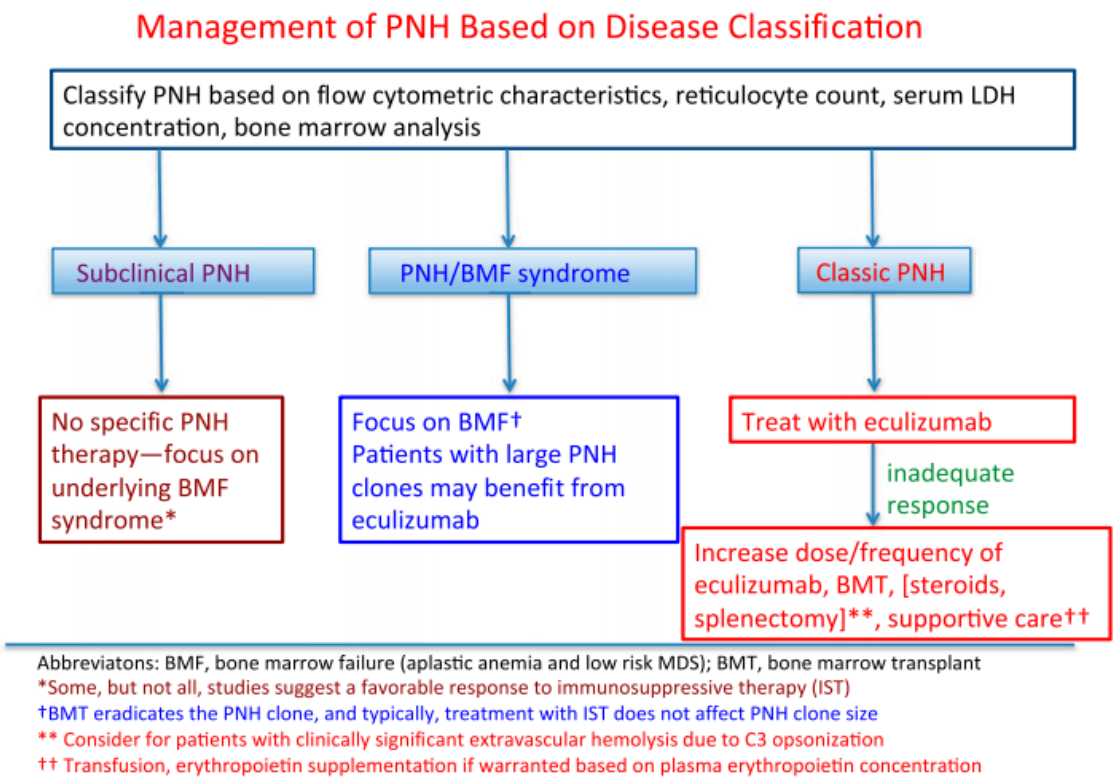
Wyszukiwanie przeprowadzono 25-26 lutego 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

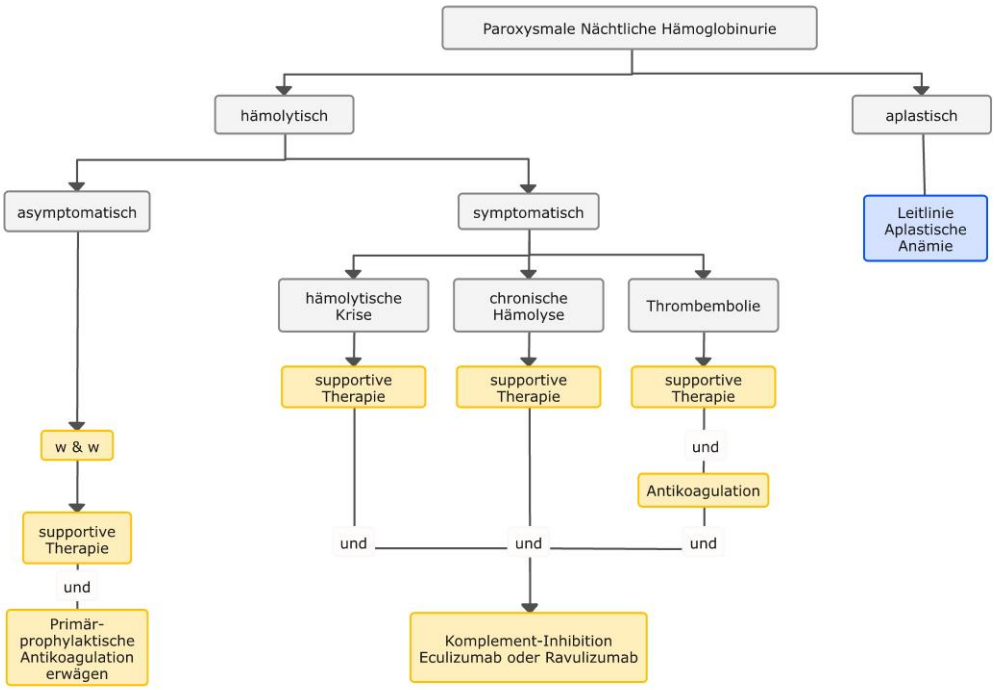
Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: ultomiris, ravulizumab, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH, guidelines, consensus, recommendations.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
ABHH 2020 Konflikt interesów: brak	**Conesensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii]** Leczenie objawowe: suplementacja (żelazo, kwas foliowy i witamina B12), przetaczanie kkcz, antybiotyki (un knięcie zaostrzenia przełomu hemolitycznego spowodowanego przez infekcje bakteryjne), GKS (zmniejszenie nasilenia i czasu trwania przełomu hemolitycznego), terapia immunosupresyjna (stwierdzona PNH/AA i niedobór szpiku kostnego, nie jest wskazana w leczeniu przełomów hemolitycznych i aktywności hemolizy). allo-HSCT jest wskazany dla pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu: • ciężka anemia aplastyczna, przy dostępie do dawcy dopasowanego pod względem HLA, • niektóre zespoły mielodysplastyczne wysokiego ryzyka,

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	• powikłania związane z napadową nocną hemoglobinurią – pacjenci nieodpowiadający na ekulizumab lub z brakiem dostępu do terapii ekulizumabem. Decyzja o rodzaju leczenia powinna zostać przedyskutowana i przekazana każdemu potencjalnemu pacjentowi, przy udziale lekarza specjalizującego się w leczeniu PNH. Ekulizumab zalecany jest u pacjentów z objawami charakterystycznych dla PNH, z hemolizą oraz zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą (dysfunkcja nerek, nadciśnienie płucne). Należy rozważyć leczenie ekulizumabem niezależnie od potrzeby przetoczeń i liczebności cPNH. Postępowanie w PNH: • Klasyczna: ekulizumab. • PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego: ekulizumab może przynieść korzyści. • Subkliniczna: brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego. Rawulizumab podobna skuteczność i bezpieczeństwo do ekulizumabu, dłuższy biologiczny okres półtrwania, (podawanie co 8 tygodni) - na etapie klinicznym. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*
CPNHN 2018 Konflikt interesów: brak	**How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry** **[Jak leczymy napadową nocną hemoglobinurię: wspólne stanowisko Kanadyjskiej Organizacji PNH i przegląd krajowego rejestru]** Rozpoczęcie leczenia ekulizumabem: • u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową i objawową niedokrwistością, zakrzepicą, niewydolnością nerek, niewydolnością lub nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią wymagającymi przyjęcia lub analgezji opioidowej, • ekulizumab i terapia immunosupresyjna stosowane jednocześnie w sytuacjach, w których obie terapie są wskazane, • szczepienie przeciwko meningokom przy stosowaniu inhibitorów układu dopełniacza, co 3-5 lat w trakcie leczenia, • dodatkowa dawka ekulizumabu lub przetoczenia kkcz w przypadku poszczepiennej przełomowej hemolizy, • antybiotyki w przypadku podania inh bitora układu dopełniacza wcześniej niż 2 tygodnie po podaniu szczepionki, • długoterminowa antybiotykoterapia przeciw meningokokom, o ile nie występują przeciwwskazania, • kontynuacja leczenia w ciąży, przy stwierdzeniu przewagi korzyści do ryzyka stosowania ekulizumabu. allo-HSCT • u pacjentów z ciężką AA i obecnością cPNH według praktyki stosowanej w przypadku ciężkiej AA, • u pacjentów ze stwierdzonym MDS lub białaczką. W przypadku hemolizy zewnątrznaczyniowej podczas leczenia ekulizumabem: splenektomia lub terapia GKS. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*
Parker 2016 Konflikt interesów: brak	**Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria** **[Uaktualnienie informacji dotyczących diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii]** Postać klasyczna Leczenie ekulizumabem, a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie: • zwiększenie dawki lub częstości podawania ekulizumabu • przeszczep szpiku, • GKS lub splenektomia (stwierdzona istotna klinicznie hemoliza zewnątrznaczyniowa) • leczenie objawowe (przetoczenia kkcz. i suplementacja erytropoetyny). PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego Leczenie niewydolności szpiku kostnego. Ekulizumab może poprawić stan kliniczny pacjenta. Postać subkliniczna Brak specyficznej terapii. Leczenie niewydolności szpiku kostnego.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	 *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*
NORD 2019 Konflikt interesów: nie podano	**Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria** **[Napadowa nocna hemoglobinuria]** Leczenie objawowe: • suplementacja kwasu foliowego, żelaza, • GKS (prednizon) spowalniają tempo rozpadu czerwonych krwinek, terapia nie jest korzystna dla wszystkich pacjentów, może wywołać poważne skutki uboczne, nie jest zalecane długotrwałe leczenie, • leki przeciwzakrzepowe mogą być wykorzystywane w długoterminowej terapii, także ze współistniejącym zespołem Budd-Chiariego, wymagana ścisła obserwacja ze względu na działania niepożądane (krwotoki), • terapia immunosupresyjna może być korzystna w PNH z niewydolnością szpiku kostnego, • przetoczenie kkcz, • erytropoetyna może zmniejszyć zapotrzebowanie na kkcz, • czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów dla pacjentów z niskim poziomem białych krwinek, • androgeny (danazol) może złagodzić objawy anemii. Ekulizumab zatrzymuje rozpad czerwonych krwinek i może zmniejszyć ryzyko zakrzepicy oraz poprawić ogólną jakość życia. pacjenci muszą zostać zaszczepieni szczepionką przeciw meningokokom co najmniej dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki preparatu Soliris. Rawulizumab działa w sposób identyczny z ekulizumabem i wykazano, że jego efektywność kliniczna jest non-inferior do efektywności ekulizumabu. Rawulizumab podaje się co 8 tygodni, natomiast ekulizumab co dwa tygodnie. Przeszczepienie szpiku kostnego i allo-HSCT jest wskazany dla osób z poważnymi powikłaniami, takimi jak ciężka niewydolność szpiku kostnego lub powtarzające się tworzenie zakrzepów. allo-HSCT może wyleczyć podstawową dysfunkcję szpiku kostnego i wyeliminować wadliwe komórki macierzyste PNH. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Hill 2017 Konfl kt interesów: Alexion Ph.	**Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria** **[Napadowa nocna hemoglobinuria]** Leczenie objawowe jest wskazane w przypadku braku dostępu do terapii ekulizumabem, polega na: suplementacji żelaza i kwasu foliowego; terapii warfaryną (u pacjentów z brakiem znanego ryzyka krwotoków); terapia immunosupresantami może być stosowana u pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi nie jest zalecane. Przeszczepienie szp ku kostnego i allo-HSCT w leczeniu pacjentów z PNH i ciężką niewydolnością szp ku kostnego, gdy terapia ekulizumabem nie jest dostępna. Leczenie ekulizumabem objawowi pacjenci z PNH. Ze względu na ryzyko zakażeniem meningokokami należy zastosować szczepionkę tetrawalentną oraz szczepionkę serotyp B przeciw meningokokom. Należy podawać antybiotyki (cyprofloksacyna) w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania pierwszej dawki ekulizumabu. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*
DGHO 2019 Konfl kt interesów: Alexion	**Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)** **[Nocna Hemoglobinuria Napadowa]** Leczenie objawowe PNH: przetoczenia kkcz; suplementacja (kwas foliowy, witamina B12, żelazo); wczesna antybiotykoterapia w przypadku występowania zakażeń bakteryjnych; krótkotrwałe leczenie GKS (np. prednizonem) może mieć korzystny wpływ na czas trwania i nasilenie przełomów hemolitycznych, długotrwałe leczenie GKS nie jest zalecane; leki przeciwzakrzepowe (kumaryny i heparyny) przy zwiększonej aktywności choroby (infekcja), po leczeniu zakrzepicy o nietypowej lokalizacji (np. zespół Budd-Chiariego) lub u pacjentów niestosujących ekulizumabu; stosowanie leków immunosupresyjnych jest niewskazane. Ekulizumab u objawowych pacjentów z PNH, szczególnie w przypadku hemolizy wymagającej przetoczeń, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku, leczenie długoterminowe. Rawulizumab u objawowych pacjentów z PNH i klinicznie stabilnych po leczeniu ekulizumabem co najmniej 6 miesięcy. allo-HSCT u pacjentów z pow kłaniami (ciężka anemia aplastyczna, MDS, rozwinięcie się ALL, nawracające powikłania zakrzepowo-zatorowe), pomimo leczenia profilaktycznego zakrzepicy oraz terapii ekulizumabem.  *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
PESG 2016 Konfl kt interesów: nie podano	**PESG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines** **[Wtytyczne dotyczące diagnozy, leczenia oraz kontynuacji leczenia PNH towarzystwa PESG]** Leczenie objawowe: przetoczenie kkcz w przypadku objawowej anemii; suplementacja żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12; terapia GKS (jedynie podczas przełomów hemolitycznych, długoterminowe leczenie nie jest wskazane); leki przeciwzakrzepowe (długoterminowa terapia kumaryną i heparyną w przypadku zakrzepic zagrażających życiu); terapia immunosupresyjna (stosowana w PNH/AA przy niewydolności szpiku kostnego); Ekulizumab u pacjentów z zakrzepicą, organami wewnętrznymi uszkodzonymi przez hemolizę, wymagający przetoczeń kkcz, wysokim poziomem LDH oraz z zagrażającymi życiu pow kłaniami związanymi z PNH. Zalecane jest zaszczepienie przeciwko meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem. Terapia antybiotykami jest wymagana w przypadku nagłego rozpoczęcia leczenia ekulizumabem. allo-HSCT jest zalecany u pacjentów z AA oraz MDS w przebiegu PNH ze znaczną niewydolnością szpiku kostnego oraz w przypadku nieskutecznej profilaktyki przeciwzakrzepowej lub terapii ekulizumabem. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano*

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), AA – niedokrwistość aplastyczna (ang. aplastic anemia), kkcz. – koncentrat krwinek czerwonych, MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome), ALL – ostra białaczka szpikowa (ang. acute lymphoblastic leukemia), GKS – glikokortykosteroidy, cPNH – klony z defektem PNH

W wymienionych wytycznych wyróżnia się leczenie objawowe PNH obejmujące różne interwencje polegające na suplementacji kwasu foliowego, witaminy B12 oraz żelaza, leczeniu GSK, lekami przeciwzakrzepowymi oraz przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych. Wszystkie wymienione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie ekulizumabu u pacjentów objawowych PNH, zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością szpiku kostnego zaleca się allo-HSCT lub przeszczepienie szpiku kostnego.

Wnioskowana technologia wymieniona jest w trzech wytycznych NORD 2019, DHGO 2019 oraz ABHH 2020. W wytycznych przedstawiono drugi inhibitor układu dopełniacza jakim jest rawulizumab, zwracając uwagę na non-inferiority w efektywności klinicznej oraz możliwość podawania co 8 tygodni (w porównaniu do ekulizumabu co 2 tygodnie).

Zwraca się również uwagę na konieczność stosowania antybiotykoterapii i szczepień przeciwko meningokokom w celu uniknięcia infekcji, potencjalnie przyczyniających się do występowania przełomów hemolitycznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 14 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Dariusz Woszczyk	[redacted]	dr hab. n. med. Marek HUS prof. UMLub Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
leki możliwe do zastosowania	Ekulizumab Rawulizumab	eculizumab	Ekulizumab (Soliris) Rawulizumab (Ultomiris)
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	Ekulizumab Rawulizumab	eculizumab rawulizumab	jak wyżej
stosowane aktualnie w Polsce	Ekulizumab – program lekowy B.96 [przyp.]	eculizumab	ekulizumab
problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Częstotliwość podania leku ekulizumab [co 2 tyg.] Brak skuteczności ekulizumabu u części leczonych pacjentów	Eculizumab podawany jest we wlewie dożylnym, co 2 tygodnie. Jest to duże obciążenie dla chorych niezależnie od wieku, często stwarza problemy w pracy (zwolnienie w dniu otrzymywania leku), duże	W ramach terapii w programie lekowym nie ma ograniczeń dla chorych spełniających kryteria włączenia do programu

Ekspert	dr n. med. Dariusz Woszczyk	[redacted]	dr hab. n. med. Marek HUS prof. UMLub Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
		ograniczenia w prowadzeniu normalnego życia. Jest to również obciążenie dla personelu medycznego. Koszty związane z opieką nad chorym, gdyż leczenie najczęściej ma charakter przewlekły. W obecnej dobie pandemii COVID-19, ma szczególne znaczenie zarówno dla chorych jak i personelu zmniejszenie liczby wizyt	Allogeniczne przeszczepienie szp ku dostępne w Polsce dla wszystkich chorych z PNH towarzyszącą aplazji szpiku oraz zespołom mielodysplastycznym
technologie opcjonalne	-	transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych oraz leczenie wspomagające, np. przetaczanie KKCz., leki przeciwkrzepliwe u chorych z zakrzepicą są nieskuteczne (jeśli dojdzie do takiego powikłania) glikokortykoidy, kwas foliowy, androgeny (danazol)	allo-HSCT
odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne	ekulizumab – nie posiadam takich danych	ekulizumab około 70 osób	ekulizumab – 70% allo-HSCT – 5-10%
odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Jeśli rawulizumab zostanie wprowadzony do stosowania łączna liczba pacjentów stosujących w przyszłości rawulizumab lub ekulizumab powinna być bardzo zbliżona do liczby aktualnie stosujących ekulizumab. Grupa ta może ulec zwiększeniu raczej tylko przez postawienie nowych diagnoz PNH	ekulizumab około 60 osób	ekulizumab – 30% allo-HSCT – 5%
technologia najtańsza	brak innej technologii niż ekulizumab i oceniana technologia	ekulizumab	allo-HSCT
technologia najskuteczniejsza	skuteczność ekulizumabu wydaje się być porównywalna do rawulizumabu, chociaż w przypadku tego drugiego leku obserwuje się zmniejszenie liczby przełomów hemolitycznych	ekulizumab rawulizumab	allo-HSCT
uzasadnienie	Wprowadzenie rawulizumabu wg zaproponowanej formy programu lekowego (pomimo pewnych zmian w stosunku do kryteriów programu dla ekulizumabu) w rzeczywistości nie zmienia grupy pacjentów kwalifikujących się do leczenia	Ekulizumab Ravulizumab jest lekiem o przedłużonym działaniu, podawanym co 8 tygodni. Wykazano, że jest on nie mniej równie skuteczny(non inferiority) niż eculizumab zarówno u chorych wcześniej nie leczonych eculizumabem jak i u chorych, którzy byli wcześniej skutecznie leczeni eculizumabem. Dotyczy to zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia KKCz, stabilizacji stężenia Hemoglobiny, obniżenia aktywności LDH. U chorych leczonych Ravulizumabem rzadziej dochodzi do nawrotu hemolizy(stan zagrożenia życia w tym możliwość	ekulizumab – od 2 lat dostępny lek w Polsce (rejestracja EMA – 2007 r) allo-HSCT – jedyna terapia prowadząca do wyleczenia

Ekspert	dr n. med. Dariusz Woszczyk	[redacted]	dr hab. n. med. Marek HUS prof. UMLub Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
		ciężkich pow kłań zakrzepowo-zatorowych w wyniku aktywacji hemolizy wewnątrznaczyniowej) Chorzy preferują leczenie ravulizumabem. Ekulizumab jest w chwili obecnej jedynym dostępnym lekiem allo-HSCT Jest to leczenie radykalne, ale niesie ze sobą wiele powikłań w tym śmiertelnych. Gorsze wyniki po alloHSCT niż po leczeniu inhibitorem C5 dopełniacza u chorych z przebytą zakrzepicą.	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.96 („leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii ICD-10 D59.5") jest produkt leczniczy Soliris.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.96 ***Eculizumabum***							
Soliris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	05909990643776	18 361,08	19 279,13	19 279,13	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu wskazał lek Soliris. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ekulizumab	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).	wybór komparatora jest prawidłowy

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, jednakże na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na napadową nocną hemoglobinurię ≥18. r.ż. u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby lub chorzy stabilni klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci.	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Rawulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niezgodna z kryteriami włączenia	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Ekulizumab w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)” n/d przeglądów systematycznych Brak w badaniach jednoramiennych włączanych do AKL	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: unikanie 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, zdarzenia i działania niepożądane.	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów Nie zostały wykorzystane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach głównych
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę Publ kacje pełnotekstowe. 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.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne. Publikacje, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.	Kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Ponadto przeszukano:

- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO),
- stronę Centre for Reviews and Dissemination,
- stronę Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Jako datę wyszukiwania podano 2 grudnia 2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 9 lutego 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Schrezenmeier 2020, Kulasekararaj 2020) przedstawiające dane dla okresu follow-up. Opisano również dodatkowe publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania RCT Study 301, Study 302 dla RAW vs EKU – których wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach (Lee 2019, Hill 2019, Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2019a). Ponadto włączono publikację Brodsky 2020 z analizą post-hoc oraz abstrakt konferencyjny (Peipert 2019), odnoszącą się do jakości życia pacjentów.

W związku z ukazaniem się publikacji pełnotekstowych, w trakcie analizy weryfikacyjnej abstrakty konferencyjne oraz preprint włączone przez wnioskodawcę zostały zastąpione przez publikacje pełnotekstowe Brodsky 2021 z analizą post-hoc, Kulasekararaj 2020 oraz Schrezenmeier 2020 przedstawiające dane dla okresu follow-up oraz publikację Peipert 2020, odnoszącą się do jakości życia pacjentów.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALXN1210-PNH-301 **Lee 2019** Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	**Typ:** wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepione badanie III fazy; **Liczba ośrodków**: 123 ośrodki w 25 krajach **Liczba ramion**: 2 **Randomizacja**: randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ilość jednostek	Kryteria włączenia: • ≥ 18 r. ż. • rozpoznanie PNH • aktywność LDH ≥1,5 x GGN • objawy PNH: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość, stwierdzone w wywiadzie poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia, zaburzenia erekcji	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • unikanie przetoczeń/hemolizy Wybrane drugorzędowe punkty końcowe: • HRQoL • BTH • stabilizacja stężenia hemoglobiny • częstość przetoczeń kkcz.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 1 roku przed podaniem 1. dawki badanego leku oraz aktywność LDH podczas badania przesiewowego. **Zaślepienie**: brak **Typ hipotezy**: non-inferiority, RAW vs EKU **Interwencja** rawulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL **Komparator** ekulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL **Okres obserwacji:** • etap skriningowy – 4 tygodnie • etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni) • etap follow-up – do roku (Schrezenmeier 2020)	• transfuzja kkcz. • stosowanie skutecznej antykoncepcji • zaszczepienie przeciw meningokokom w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. Pacjenci zaszczepieni <2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku leczeni z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu upłynięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • ekspozycja na działanie inhibitora dopełniacza. • masa ciała <40 kg • przeszczepienie szpiku kostnego • zakażenie Neisseria meningitidis • stwierdzone nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia • liczba płytek krwi <30 x 109/l (30 000/µl) lub całkowita liczba neutrofili <0,5 x 109/l (500/µl); • czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed pierwszą dawką • obecność gorączki (38°C lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki • zakażenie wirusem HIV • zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku • przebyty nowotwór w czasie 5 lat, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu • niestabilny stan kliniczny • kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub w czasie 5-krotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej • przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby, która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym; • stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skriningowego • stwierdzona psychiczna lub inna choroba bądź czynn k ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu **Liczba pacjentów: 246** RAW: 125 EKU: 121	• duże zdarzenia naczyniowe • częstotliwość występowania objawów PNH

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALXN1210-PNH-302 **Kulasekararaj 2019** Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	**Typ:** wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepione badanie III fazy **Liczba ośrodków**: 49 ośrodków w 11 krajach **Liczba ramion**: 2 **Randomizacja**: randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na transfuzję krwi w wywiadzie **Zaślepienie**: brak **Typ hipotezy**: non-inferiority, RAW vs EKU **Interwencja** rawulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL **Komparator** ekulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL **Okres obserwacji:** • etap skriningowy – 4 tygodnie; • etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni); • follow-up badania – do roku; (Kulasekaraj 2020) • badanie w toku	Kluczowe kryteria włączenia: • ≥ 18 r. ż. • rozpoznanie PNH • uzyskanie klinicznej stabilności podczas leczenia EKU • aktywność LDH ≤1,5 x GGN w badaniu skriningowym • stosowanie skutecznej antykoncepcji • w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia meningokokami (N. meningitidis) wszyscy chorzy musieli zostać zaszczepieni w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. • zaszczepienie przeciw meningokokom w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. Pacjenci zaszczepieni <2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku leczeni z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu upłynięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia. Kryteria wykluczenia: • aktywność LDH >2 x GGN w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania • poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania • masa ciała <40 kg • przeszczepienie szpiku kostnego • zakażenie N. meningitidis • stwierdzone nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia • liczba płytek krwi <30 x 109/l (30 000/µl) lub całkowita liczba neutrofili <0,5 x 109/l (500/µl); • czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed pierwszą dawką • obecność gorączki (38 °C lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki • zakażenie wirusem HIV • zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku • przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skriningowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu • niestabilny stan kliniczny • kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub w czasie	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • aktywność LDH; Drugorzędowe punkty końcowe: • BTH • HRQoL • unikanie przetoczeń kkcz. • stabilizacja stężenia hemoglobiny • przetoczenia kkcz. • duże zdarzenia naczyniowe • preferencje chorych co do rodzaju terapii • częstotliwość występowania objawów PNH.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		5-krotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej • przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby, która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym; • stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie a koholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skriningowego • stwierdzona psychiczna lub inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu **Liczba pacjentów: 195** RAW: 97 EKU: 98	

GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, kkcz. – koncentrat krwinek czerwonych, HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, BTH – przełom hemolityczny, RAW – rawulizumab, EKU – ekulizumab, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, HIV - ludzki wirus niedoboru odporności,

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT przeprowadzonej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
ALXN1210-PNH-301	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
	randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi i aktywność LDH podczas badań przesiewowych	przydział do grup, za pomocą generowanej komputerowo losowej sekwencji przy użyciu systemu odpowiedzi głosowej lub strony internetowej	badanie otwarte	badacze byli świadomi przypisanych interwencji	analiza skuteczności dla pełnej populacji pacjentów. Utrata pacjentów z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione	wyn ki dla wszystkich punktów końcowych	nie zident.
ALXN1210-PNH-302	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	Niskie	niskie	niskie
	randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi.	przydział do grup, za pomocą generowanej komputerowo losowej sekwencji przy użyciu systemu odpowiedzi głosowej lub strony internetowej	badanie otwarte	badacze byli świadomi przypisanych interwencji	analiza skuteczności dla pełnej populacji pacjentów. Utrata pacjentów z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione	wyn ki dla wszystkich punktów końcowych	nie zident.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniach ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302, w związku z brakiem zastosowania zaślepienia, błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych oceniono w badaniach jako wysoki. Zdaniem wnioskodawcy, ze względu na obiektywność części ocenianych punktów końcowych, metodyka badań nie powinna mieć wpływu na wyniki.
- W obu badaniach błąd systematyczny wynikający z selekcji określono jako niejasny do określenia w stosunku do metody zastosowanej do utajnienia kodu randomizacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W Study 301 i 302 wyniki zostały przedstawione zbiorczo dla wszystkich stratyfikowanych grup, co wiąże się z brakiem możliwości oceny wyników w poszczególnych subpopulacjach (ciężkość przebiegu choroby przed przystąpieniem do badania).
- W wyniku alokacji do grup w badaniach 301 oraz 302, do grupy EKU zostali zakwalifikowani pacjenci istotnie częściej zgłaszający wybrane objawy PNH. W Study 301 w pierwszym tygodniu badania ból w klatce piersiowej w grupie EKU występował 4 razy częściej, natomiast w Study 302 w pierwszym tygodniu badania, wśród pacjentów z grupy EKU częściej zgłaszano zmęczenie.
- W badaniu 301 wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego zaburzenia erekcji zostały procentowo przedstawione dla całej populacji w grupach RAW i EKU, zamiast dla grupy mężczyzn. Zaprezentowanie wyniku w ten sposób może skutkować błędną interpretacją.
- W badaniu 301 ocena w skali FACIT-F była dokonana 5-krotnie w fazie głównej badania, natomiast w fazie follow-up badanie przeprowadzono raz w 52 tyg. Taka rozbieżność okresów obserwacji może stanowić ograniczenie wnioskowania dotyczącego jakości życia w przedłużonej fazie badania.

- Wnioskodawca powołuje się na minimalizację popełnienia błędu systematycznego, pomimo braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy, wskazując na obiektywność ocenianych punktów końcowych. Warto jednak zaznaczyć, że brak zaślepienia może mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Study 301] Przeważającą, stanowiącą ponad 52% populacji była rasa azjatycka, populacja rasy kaukaskiej stanowiła ok. 38%. Uwagę zwraca fakt, że w grupie RAW populacja azjatycka stanowiła 57,6%, natomiast w grupie EKU 47,1%. Natomiast populacja rasy kaukaskiej stanowiła 34,4% badanych w grupie RAW oraz 42,1% w grupie EKU. Przewaga populacji azjatyckiej w grupie RAW stanowi ograniczenie wnioskowania dotyczącego skuteczności rawulizumabu w populacji kaukaskiej, w szczególności biorąc pod uwagę, że wyniki nie zostały przedstawione w podziale na subpopulacje.

[Study 302] Większość stanowiła populacja kaukaska (56,9%), populacja azjatycka była drugą pod względem liczebności (27.7%). Analogicznie do ograniczenia dotyczącego Study 301, istnieje istotna różnica stosunków w udziale populacji względem siebie w grupach RAW i EKU. Różnice w udziale populacji rasy kaukaskiej i azjatyckiej między badaniami 301 i 302 stanowi potencjalne ograniczenie w porównaniu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rawulizumabu z ekulizumabem.

Wnioskodawca przedstawiając częstość występowania objawów klinicznych PNH w badaniach 301 i 302 stwierdza brak znamiennych statystycznie różnic między grupami RAW i EKU. W przypadku badania 301 istotną statystycznie różnicą jest częstość występowania bólu w klatce piersiowej w pierwszym tygodniu badania. Wskazuje to na istotną różnicę między populacjami rozpoczynającymi leczenie. W badaniu 302 istotną statystycznie różnicą było częstsze występowanie duszności w grupie EKU w 26. tygodniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

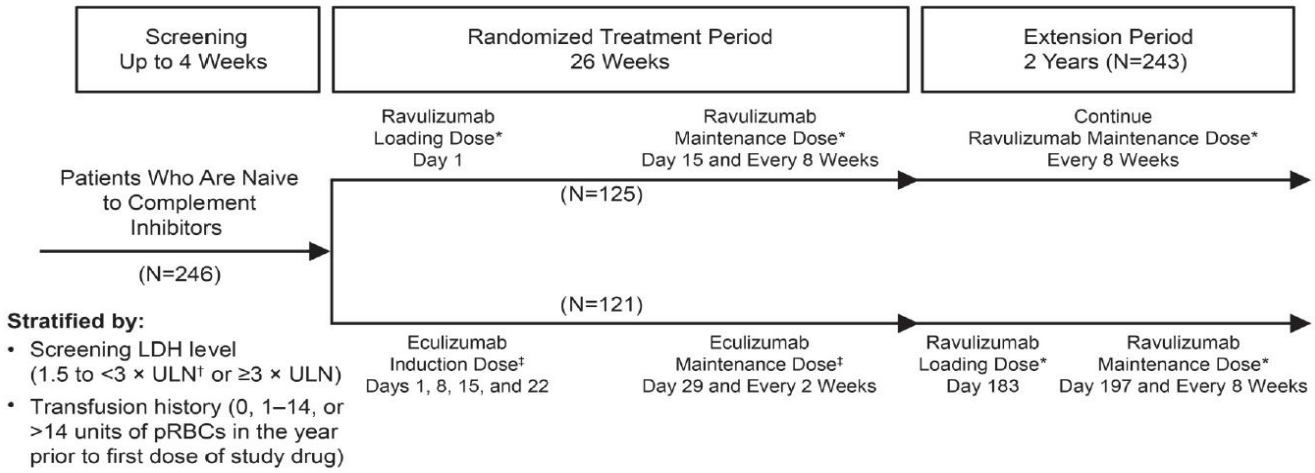
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy, uzupełnione o wyniki prac włączonych przez analityków. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Badanie ALXN1210-PNH-301 RAW vs EKU (Lee 2019, Schrezenmeier 2020)

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Pacjentów poddano stratyfikacji do 6 grup w oparciu o liczbę jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w ciągu roku przed włączeniem do badania w wywiadzie oraz na podstawie poziomu LDH, następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali inhibitorów układu dopełniacza. Przebieg badania przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Przebieg badania ALXN1210-PNH-301

Zgodnie z planem badania ALXN1210-PNH-301, założono włączenie do badania 214 pacjentów. W wyniku przeprowadzonej rekrutacji do badania włączono 246 uczestników. Charakterystyka wejściowa pacjentów: średnia wieku w grupie rawulizumabu 44,8 ± 15,2 lat oraz 46,2 ± 16,2 lat w grupie ekulizumabu, odsetek kobiet w ramionach wyniósł odpowiednio 48,0% oraz 43,0%, średnia masa ciała wyniosła odpowiednio 68,2 ± 15,6 kg oraz 69,2 ± 14,9 kg. Przeważającą, stanowiącą ponad 52% rasą była populacja azjatycka, drugim pod względem liczności odsetkiem była populacja kaukaska (ponad 38%).

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha		rawulizumab (N=125)	ekulizumab (N=121)
poziom LDH (U/l)		1 633,5 ± 778,8	1 578,3 ± 727,1
odsetek pacjentów z LDH ≥3 x GGN (%)		85,6	86,8
przetoczenie kkcz. n (%)	**0 j**	23 (18,4)	21 (17,4)
	1-14 j	79 (63,2)	78 (64,5)
	>14 j	23 (18,4)	22 (18,2)
poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe w tym zakrzepica n (%)		17 (13,6)	25 (20,7)

± - odchylenie standardowe

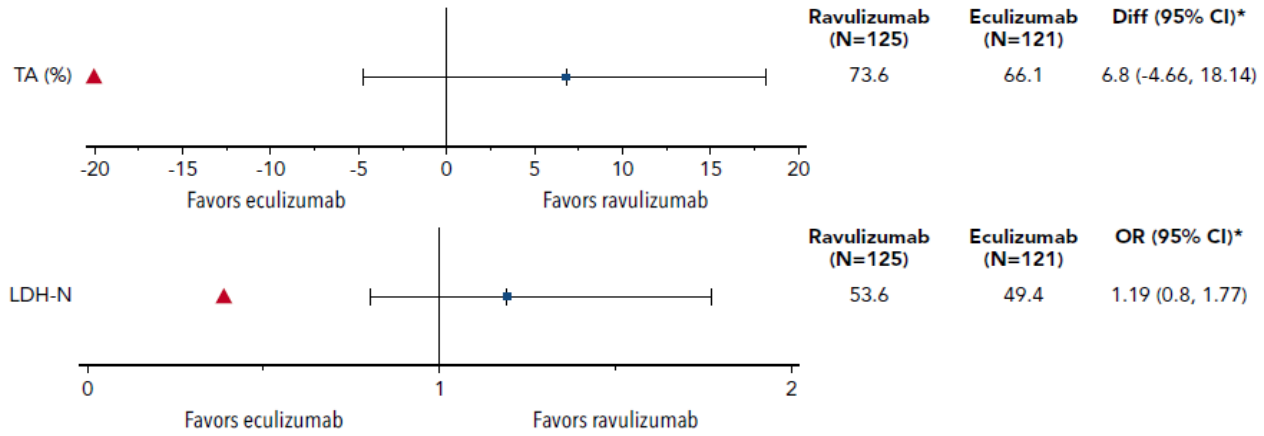
Kwalifikacja pacjentów bez transfuzji w roku poprzedzającym badanie została ograniczona do 20%. Do przedłużonej fazy badania włączono 124 pacjentów (99,2%) z ramienia RAW oraz wszystkich pacjentów, którzy ukończyli fazę główną badania w ramieniu EKU (n=119). Fazę przedłużoną ukończyło 121 pacjentów z grupy RAW oraz 114 z grupy EKU.

Skuteczność leczenia

Hipoteza non-inferiority została oparta na pierwszorzędowych punktach końcowych:

- dolna granica 95% CI dla różnicy w częstości unikania przetoczeń między rawulizumabem i ekulizumabem jest większa niż -20%
- dolna granica 95% CI dla OR (rawulizumab vs ekulizumab) normalizacji LDH jest większa niż OR=0,39

Podejście statystyczne, wykorzystane do analiz TA, zastosowano do analiz BTH i HGB-S.



Rysunek 2. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-301 – pierwszorzędowe punkty końcowe

TA – uniknięcie przetoczenia; LDH-N – normalizacja aktywności LDH;

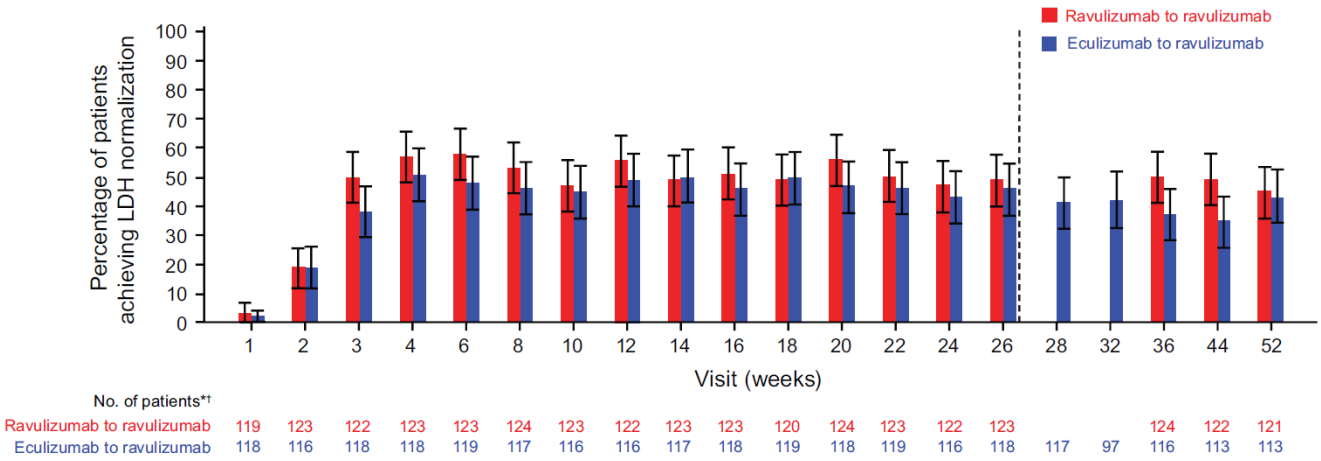
Diff - odsetek różnic obliczony za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe CI*

OR - iloraz szans obliczony za pomocą uogólnionego równania estymacji (GEE) uwzględniającego grupę badaną, grupę stratyfikowaną i wyjściowy poziom LDH*

za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Uniknięcie przetoczeń kkcz odnotowano u 73,6% pacjentów z grupy RAW i 66,1% pacjentów z grupy EKU, a różnica między grupami w odsetkach pacjentów wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14). Skorygowana (do obserwowanej w poprzednich badaniach fazy Ib oraz II. wyjściowej normalizacji LDH) częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie RAW 53,6%, EKU 49,4%. Skorygowany OR wyniósł 1,19 (0,80; 1,77) *interpretacja: stosowanie rawulizumabu związane było ze zwiększeniem szansy na normalizacje aktywności LDH w porównaniu do stosowania ekulizumabu o około 1/5 raza, na podstawie przedstawionych przedziałów ufności, wynik nie jest istotny statystycznie*.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła normalizacja LDH zostały przedstawione na rysunku poniżej.



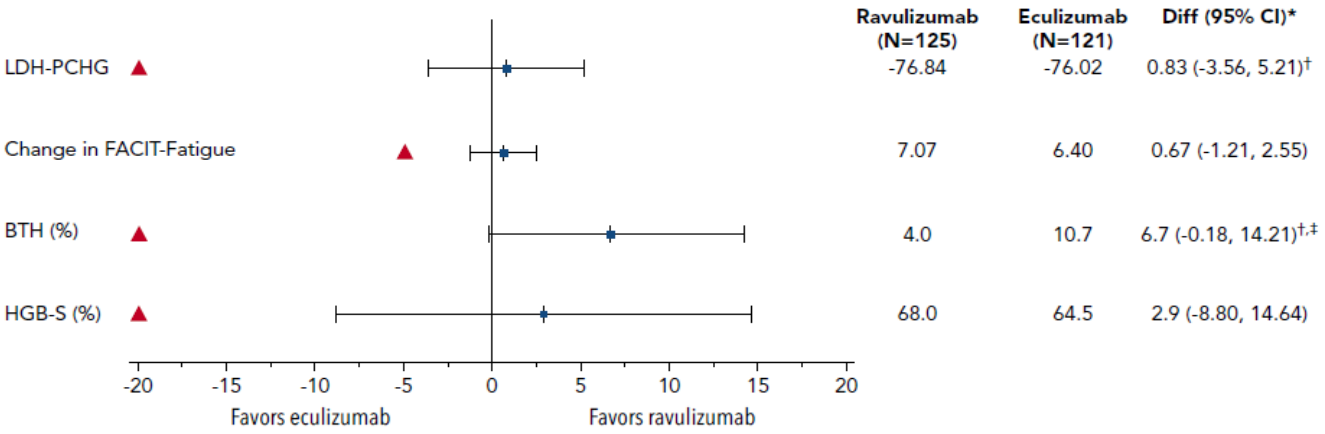
Rysunek 3. Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację LDH w grupach RAW i EKU

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu, mediana u pacjentów w grupie EKU (29 dni) była większa o 5 dni od grupy RAW (24 dni). W grupie RAW odsetek pacjentów z normalizacją LDH był wyższy podczas większości wizyt. Wyniku nie interpretowano pod kątem istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy superiority dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

W wyniku testowania hipotez statystycznych oraz poprzez przyjęty plan statystyczny badania rawulizumab uznany za nie gorszy od ekulizumabu, został przetestowany zgodnie z następującymi kryteriami:

- górna granica 95% CI dla różnicy między grupami w procentowej zmianie LDH była mniejsza niż margines non-inferiority 20%;

- dolna granica 95% CI dla różnicy między leczonymi grupami pod względem zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skali FACIT-Fatigue była większa niż margines non-inferiority -5;
- górna granica 95% CI dla różnicy między leczonymi grupami odsetka pacjentów z przełomem hemolitycznym był mniejszy niż margines non-inferiority wynoszący 20%;
- dolna granica 95% CI dla różnicy w grupach leczonych odsetka pacjentów ze stabilizacją hemoglobiny była większa niż margines non-inferiority wynoszący -20%.



Rysunek 4. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-301 – drugorzędowe punkty końcowe

** Diff dla LDH-PCHG oraz FACIT-F odsetki różnic wykonano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM), dla BTH oraz HGB-S za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe*

LDH-PCHG – zmiana procentowa LDH; Change in FACIT-Fatigue – zmiana w kwestionariuszu FACIT dotyczącego domeny zmęczenia; BTH – przełom hemolityczny; HGB-S – stabilizacja poziomu hemoglobiny

za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Względem wartości początkowej w ramieniu RAW aktywność LDH zmniejszyła się o 76,84% (73,73; 79,96), w ramieniu EKU o 76,02 % (72,83; 79,20). Różnica średnich dla odsetka wynosiła 0,83% (-5,21; 3,56). Różnica w częstości występowania BTH wyniosła 6,7% (-0,18; 14,21), wartość p dla różnicy między grupami wynosiła p >0,05, co skutkowało odstąpieniem od przeprowadzenia dalszych analiz dla hipotezy superiority dla pozostałych punktów końcowych.

Występowanie BTH raportowano w 3 kategoriach:

- związane z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu;
- związane ze stanem pobudzenia układu dopełniacza (infekcje, urazy, operacje);
- niezwiązane z niekompletną inhibicją białka C5 oraz pobudzeniem CAS (nieokreślona).

W ramieniu RAW, spośród 5 (4%) raportowanych BTH 4 były związane ze stanem pobudzenia układu dopełniacza, jedna o nieokreślonej przyczynie. W ramieniu EKU, spośród 15 (10,7%) zdarzeń BTH, 7 było związanych z niekompletną inhibicją białka C5, 4 z infekcjami, dla 4 BTH przyczyna nie została określona. Stabilizacja hemoglobiny stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W ramieniu RAW stabilizacja hemoglobiny wystąpiła u 68,0% (59,82; 76,18) pacjentów, w ramieniu EKU u 64,5% (55,93; 72,99) pacjentów. Różnica między grupami wyniosła 2,9% (-8,80; 14,64). W fazie przedłużonej badania w ramieniu RAW BTH wystąpiły u 5 pacjentów (razem 7 BTH), w grupie EKU u 2 pacjentów.

Różnice średnich w unikaniu przetoczeń, normalizacji LDH oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wskazywały na przewagę RAW nad EKU, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, wystąpiły u 2 (1,6%) uczestników RAW i u 1 (0,8%) EKU, różnica nieistotna statystycznie.

Częstość występowania klinicznych objawów PNH stanowiła dodatkowy, drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku pacjentów z obu grup odnotowano zmniejszenie częstości występowania we wszystkich ocenianych objawach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, poza bólem w klatce piersiowej w pierwszym tyg. badania. W grupie RAW ból w klatce piersiowej występował 4 razy rzadziej.

Tabela 16. Częstość występowania klinicznych objawów PNH w fazie głównej badania [n (%)]

domena		RAW N=125	EKU N=119	OR (95% CI)	RD (95% CI)
zmęczenie	wartość pocz.	80 (64,0)	76 (63,9)	1,01 (0,60; 1,70)	0,00 (-0,12; 0,12)
	wartość końc.	36 (28,8)	36 (30,3)	0,93 (0,54; 1,62)	-0,01 (-0,13; 0,10)
duszność	wartość pocz.	42 (33,6)	38 (31,9)	1,08 (0,63; 1,84)	0,02 (-0,10; 0,13)
	wartość końc.	18 (14,4)	17 (14,3)	1,01 (0,49; 2,07)	0,00 (-0,09; 0,09)
Hemoglobinuria	wartość pocz.	71 (56,8)	56 (47,5) **	1,46 (0,88; 2,41)	0,09 (-0,03; 0,22)
	wartość końc.	13 (10,4)	11 (9,3) **	1,13 (0,48; 2,63)	0,01 (-0,06; 0,09)
zaburzenia erekcji	wartość pocz.	16 (24,6) *	21 (30,9) *	0,73 (0,34; 1,57)	-0,06 (-0,21; 0,09)
	wartość końc.	10 (15,4) *	5 (7,4) *	2,29 (0,74; 7,11)	0,08 (-0,03; 0,19)
ból brzucha	wartość pocz.	17 (13,6)	15 (12,6)	1,09 (0,52; 2,30)	0,01 (-0,07; 0,09)
	wartość końc.	6 (4,8)	6 (5,0)	0,95 (0,30; 3,03)	-0,00 (-0,06; 0,05)
ból w klatce piersiowej	wartość pocz.	5 (4,0)	17 (14,3)	**0,25 (0,09; 0,70)**	**-0,10 (-0,17; -0,03)**
	wartość końc.	3 (2,4)	7 (5,9)	0,39 (0,10; 1,56)	-0,03 (-0,08; 0,02)
dysfagia	wartość pocz.	13 (10,4)	16 (13,4)	0,75 (0,34; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,05)
	wartość końc.	3 (2,4)	1 (0,8)	2,90 (0,30; 28,29)	0,02 (-0,02; 0,05)

** w domenie zaburzeń erekcji raportowano dane zbiorczo, mężczyźni w grupie RAW N=65, w grupie EKU N=68, wartości procentowe zostały obliczone przez analityków Agencji*

*** dla N=118*

Bezpieczeństwo

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-PNH-301 – rawulizumab vs ekulizumab [l. pacjentów (%)]

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=125	faza przedłużona 28-52 tyg. N=124	faza główna 1-27 tyg. N=121	faza przedłużona 28-52 tyg. N=119
ból głowy	45 (36,0)	6 (4,8)	40 (33,1)	10 (8,4)
nudności	11 (8,8)	2 (1,6)	10 (8,3)	6 (5,0)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	11 (8,8)	8 (6,5)	19 (15,7)	15 (12,6)
zapalenie górnych dróg oddechowych	13 (10,4)	10 (8,1)	7 (5,8)	5 (4,2)
wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	9 (7,2)	3 (2,4)	10 (8,3)	2 (1,7)
gorączka	6 (4,8)	7 (5,6)	13 (10,7)	0 (0)
zawroty głowy	9 (7,2)	0 (0)	7 (5,8)	0 (0)
ból w kończynach	9 (7,2)	0 (0)	7 (5,8)	3 (2,5)
biegunka	10 (8,0)	2 (1,6)	5 (4,1)	4 (3,4)

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=125	faza przedłużona 28-52 tyg. N=124	faza główna 1-27 tyg. N=121	faza przedłużona 28-52 tyg. N=119
bóle mięśni	8 (6,4)	1 (0,8)	9 (7,4)	3 (2,5)
ból brzucha	7 (5,6)	3 (2,4)	7 (5,8)	6 (5,0)
ból jamy ustnej i gardła	8 (6,4)	0 (0)	6 (5,0)	1 (0,8)
AEs	110 (88,0)	79 (63,7)	105 (86,8)	89 (74,8)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	1 (0,8) **
SAEs*	11 (8,8)	9 (7,3)	9 (7,4)	7 (5,9)
SAEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	1 (0,8) **
infekcje meningokokowe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) **
zgon	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	0 (0)

***** *Poważne zdarzenia niepożądane w grupie rawulizumabu: niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, trombocytopenia, niewydolność lewej komory serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, gorączka, leptospiroza, zakażenia, zranienia szarpana, mięśniak gładki macicy, kolka nerkowa i zakrzepica żył głębokich.*

Poważne zdarzenia niepożądane w grupie ekulizumabu: gorączka, niedrożność jelit, neutropenia, zapalenie okrężnicy, ropień kończyn, zapalenie tkanki łącznej, infekcja, zapalenie płuc (niezależnie od czynnika etiologicznego), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, gruczolakorak okrężnicy, gruczolakorak płuc

***** *Jeden z pacjentów z ramienia ekulizumabu zmarł na raka płuc (brak związku z badaniem) w przedłużonej fazie badania*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (36,0% i 33,1% odpowiednio w grupie RAW i EKU). W grupie RAW częściej obserwowano zapalenie górnych dróg oddechowych (8,8% vs 5,8% w grupie EKU) oraz biegunki (7,2% vs 4,1% w grupie EKU). Dwudziestu pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Infekcje meningokokowe nie wystąpiły w żadnym z ramion. Jedynym zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

Jakość życia

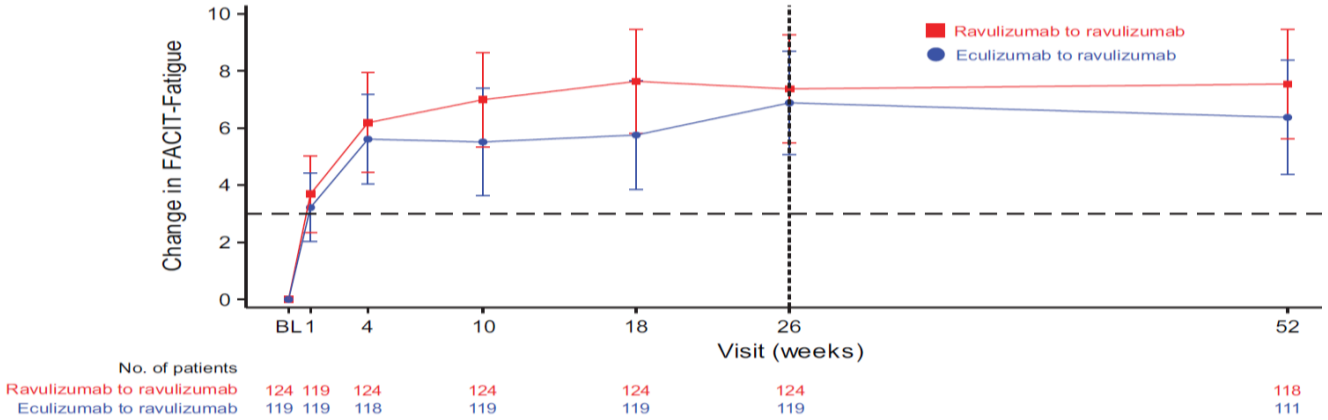
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 0,67 (-1,21; 2,55),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

Częstość występowania ≥3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz ≥10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 18. Częstość występowania poprawy w kwestionariuszach FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30

Domena	RAW	EKU	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Częstość występowania ≥3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F				
Zmęczenie	77 (61,6)	71 (58,7)	1,13 (0,68; 1,88)	0,03 (-0,09; 0,15)

Domena	RAW	EKU	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Częstość występowania ≥10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30				
Ogólny stan zdrowia	64 (51,2)	55 (45,5)	1,26 (0,76; 2,08)	0,06 (-0,07; 0,18)
Funkcjonowanie fizyczne	60 (48,0)	53 (43,8)	1,18 (0,72; 1,96)	0,04 (-0,08; 0,17)
Zmęczenie	92 (73,6)	77 (63,6)	1,59 (0,93; 2,74)	0,10 (-0,02; 0,22)



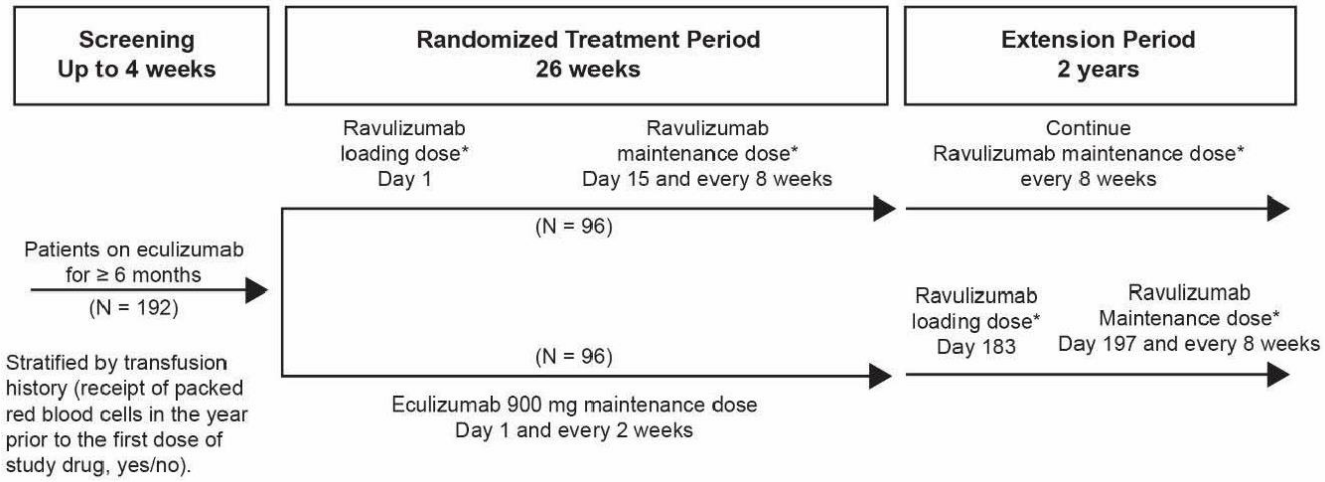
Rysunek 5. Średnia (95% CI) zmiana od początku badania w kwestionariuszu FACIT-F

Jakość życia w badaniu 301 była badana 5-krotnie w głównej fazie badania (1., 4., 10., 18., oraz 26 tyg.), natomiast w fazie przedłużonej 1-krotnie, jedynie w 52. tyg. badania. Stosowanie różnych okresów obserwacji może ograniczać wnioskowanie dotyczące jakości życia w fazie follow-up. W fazie głównej badania większa zmiana w porównaniu do wartości początkowej była zauważalna w grupie RAW 7,1 pkt, w grupie EKU 6,4 pkt.

W fazie przedłużonej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rawulizumab (RAW-RAW vs EKU-RAW) utrzymała się dysproporcja między badanymi grupami. W grupie RAW-RAW procent pacjentów, u których nastąpiła poprawa ≥3 punktów FACIT-F wzrósł z 61,6% do 64,5%, w grupie EKU-RAW spadł z 58,7% do 57,1%.

Badanie ALXN1210-PNH-302 RAW vs EKU (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2020)

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Pacjentów poddano stratyfikacji w oparciu o liczbę przetoczeń kkcz., następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy. Przebieg badania ALXN1210-PNH-302 został przedstawiony na poniższym wykresie.



Rysunek 6. Przebieg badania ALXN1210-PNH-302

Charakterystyka wejściowa pacjentów: średnia wieku w grupie rawulizumabu 46,6 ± 14,4 lat oraz 48,8 ± 14,0 lat w grupie ekulizumabu, odsetek kobiet w ramionach wyniósł odpowiednio 48,5% oraz 51,0%, średnia masa ciała wyniosła odpowiednio 72,4 ± 16,8 kg oraz 73,4 ± 14,6 kg. Przeważającą, stanowiącą ponad 56% rasą była populacja kaukaska, drugą pod względem liczności była populacja azjatycka (ponad 27%).

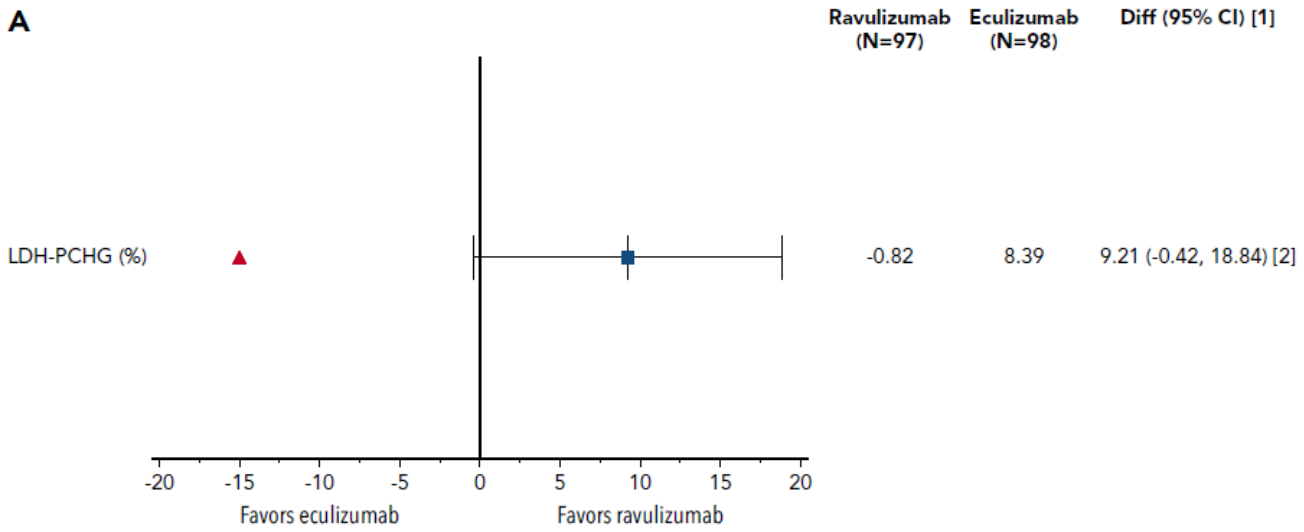
Tabela 19. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha	rawulizumab (N=98)	ekulizumab (N=97)
poziom LDH (U/l)	228,0 ± 48,7	235,2 ± 231,6
l. pacjentów z wykonanymi przetoczeniami kkcz. lub krwi pełnej w ciągu roku przed randomizacją n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
czas leczenia ekulizumabem przed pierwszym podaniem dawki w trakcie badania (lata)	6,0 ± 3,5	5,6 ± 3,5
średnia zawartość hemoglobiny (g/L)	110,8± 18,4	109,1 ±18,4
poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe w tym zakrzepica n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)

± - *odchylenie standardowe*

U jednego pacjenta zaprzestano podawania RAW (decyzja pacjenta). W ramieniu EKU u 3 pacjentów zaprzestano podawania: w jednym przypadku decyzji pacjenta, braku skuteczności leczenia u jednego z pacjentów oraz zajścia w ciążę jednej z pacjentek włączonych do badania. Do przedłużonej fazy badania włączono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli fazę główną badania (n=191).

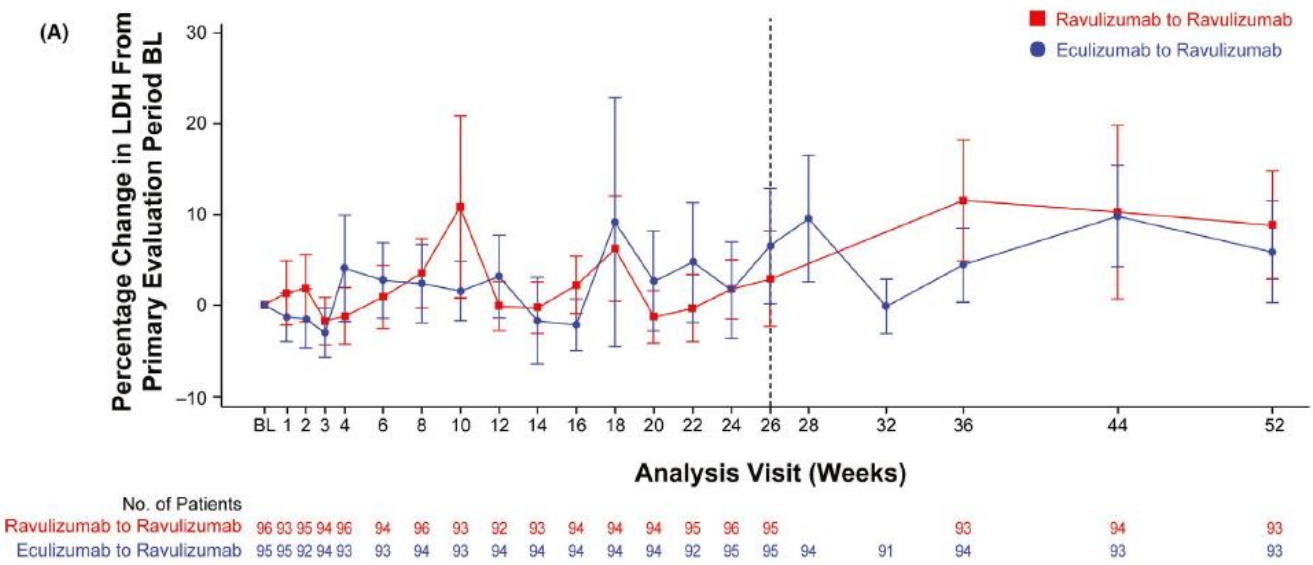
Skuteczność leczenia Kulasekararaj 2019



Rysunek 7. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-302

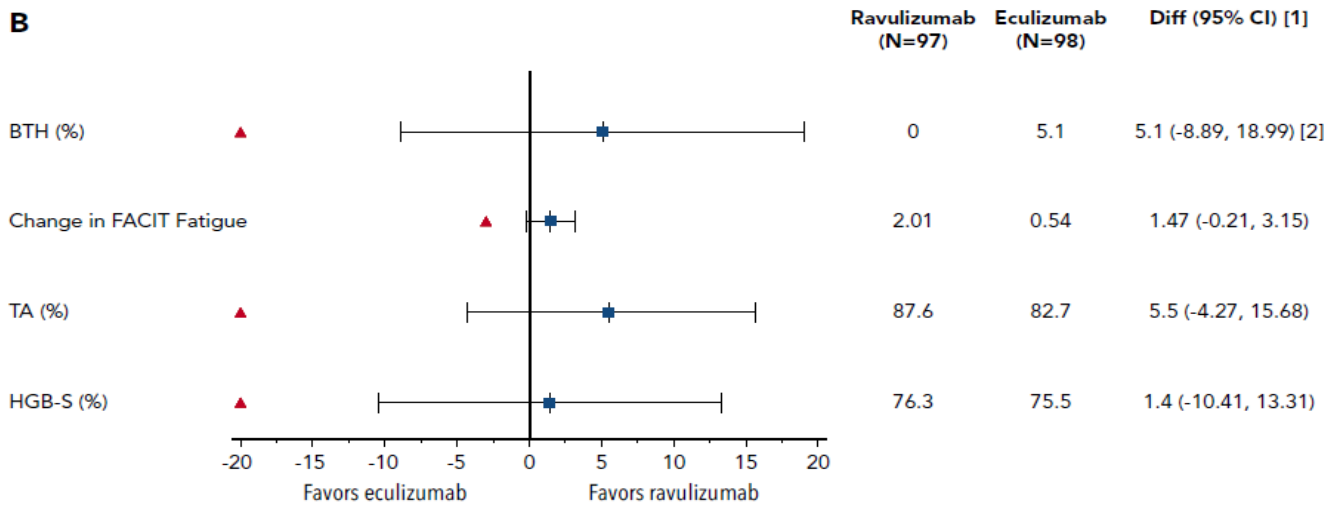
[1] Diff - odsetki różnic wykonano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM)
LDH-PCHG – zmiana procentowa LDH
za pomocą czerwonego trójkąta przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana poziomu LDH względem początku badania. Różnica średnich wynosiła 9,21% (-0,42; 18,84), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.



Rysunek 8. Średnia (95% CI) procentowa zmiana poziomu LDH od początku badania ALXN1210-PNH-302

W przedłużonej fazie badania średnie poziomy LDH osiągały wartości bliskie GGN. W ramieniu RAW-RAW średnia zmiana (SD) wynosiła 8,8% (29%), podczas gdy w ramieniu EKU-RAW 5,8% (27%). Przeprowadzono testowanie hipotezy superiority dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami (p=0,058), w związku z czym odstąpiono od dalszego testowania hipotezy superiority. Procentowa zmiana poziomu LDH charakteryzowała się dużą zmiennością w trakcie badania. W fazie przedłużonej od 32. tygodnia średnia procentowa zmiana poziomu LDH w grupie otrzymującej EKU-RAW była niższa niż w grupie RAW-RAW.



Rysunek 9. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-302 faza główna

Diff dla FACIT - odsetek różnic obliczony za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów, dla BTH, TA oraz HGB-S za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe CI; (różnica BTH ekulizumab – ravulizumab)*

BTH – przełom hemolityczny; Change in FACIT-Fatigue – zmiana w kwestionariuszu FACIT-Zmęczenie; TA – unikanie przetoczeń i LDH; HGB-S – stabilizacja hemoglobiny

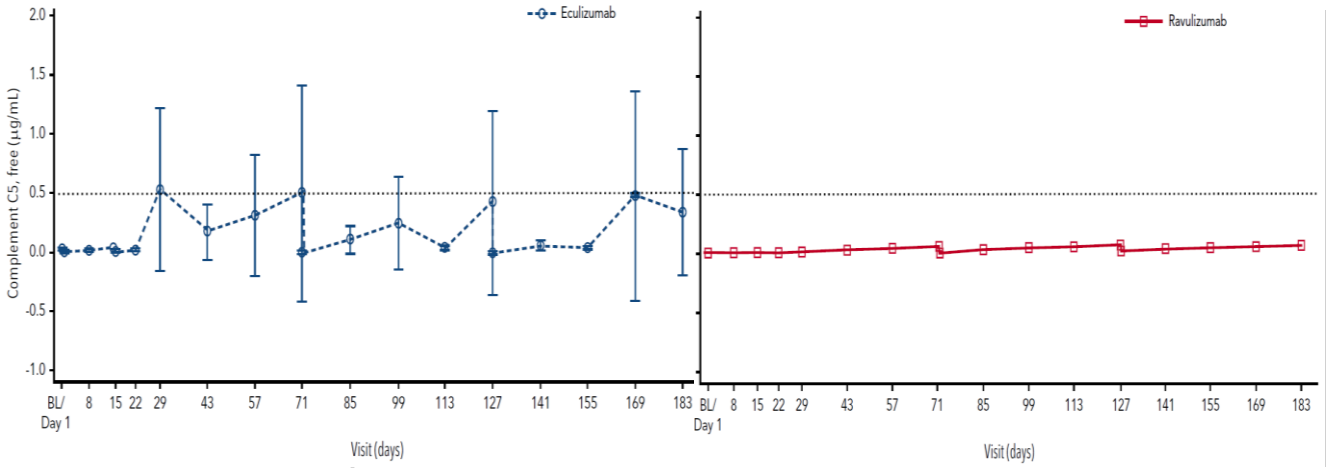
za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Częstość występowania BTH stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Przełom hemolityczny nie wystąpił u żadnego z pacjentów w grupie RAW i 5 w grupie EKU. Spośród 5 (5,1%) raportowanych BTH 4 były związane z infekcjami (pobudzenie układu dopełniacza), jedna o nieokreślonej przyczynie. W fazie przedłużonej badania (27-52 tyg.) w grupie RAW-RAW odnotowano BTH u 3 (3,1%) pacjentów, natomiast w grupie EKU-RAW u 1 pacjenta (1,1%).

Uniknięcia przetoczeń odnotowano u 85 pacjentów (87.6%) w grupie RAW oraz u 81 pacjentów (82.7%) w grupie EKU. Różnica między grupami wyniosła 5,5% (-4,27; 15,8) W przedłużonej fazie badania (N=191) uniknięcia przetoczeń odnotowano u 82,7% pacjentów w grupie RAW-RAW oraz u 83,2% w grupy EKU-RAW. W obu badanych grupach uniknięto przetoczeń, z porównywalną częstością. Wyniki uzyskane w fazie follow-up są spójne z wynikami z fazy głównej badania i wskazują na podobną skuteczność w unikaniu przetoczeń w obu badanych grupach.

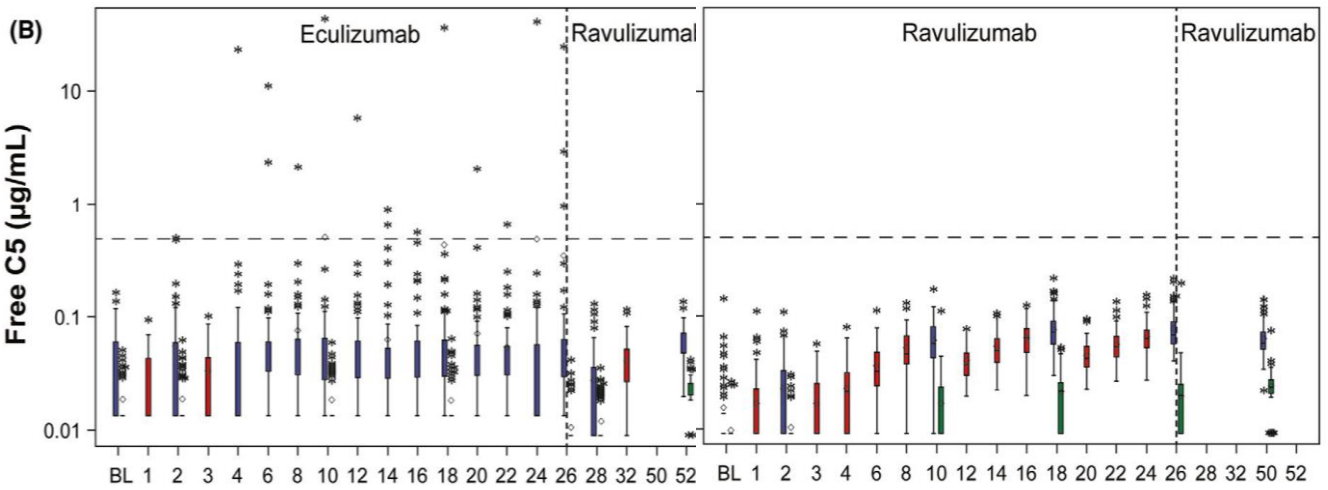
Stabilizacja hemoglobiny stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W fazie głównej badania 74 (76,3%) pacjentów w grupie RAW oraz 74 (75,5%) pacjentów w ramieniu EKU osiągnęło stabilizację hemoglobiny. Wyniki fazy follow-up wskazują, że 90,3% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 91,7% z grupy EKU-RAW utrzymało osiągniętą w fazie głównej stabilizację hemoglobiny.

Różnice średnich w normalizacji LDH, częstości BTH, unikaniu przetoczeń oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie (dla p=0,05). Wyniki badania ALXN1210-PNH-302 potwierdzają hipotezę non-inferiority dla każdego z ocenianych punktów końcowych,



Rysunek 10. Średni (wąs - 95% CI) poziom wolnego białka C5 w grupie EKU i RAW

Średnie stężenie wolnego białka C5 w obu grupach badania nie przekraczała poziomu 0,5 µg/ml. W grupie RAW obserwowany poziom C5 był stabilny, natomiast w grupie badanej stosującej EKU charakteryzował się zmiennością w czasie. *interpretacja: obserwowane średnie wartości w grupie EKU bliskie poziomu 0,5 µg/ml mogą wskazywać na suboptymalną inhibicję białka C5 u znacznej części pacjentów.*



Rysunek 11. Poziom wolnego białka C5 (faza główna oraz faza przedłużona)

Pozioma linia pośrodku każdego prostokąta wskazuje medianę, romb średnią

Górne i dolne granice ramki reprezentują odpowiednio 75. i 25. percentyl, wąsy 1,5 przedziału ćwiartkowego dolnego i górnego kwartylu.

Gwiazdki reprezentują wartości odstające

Przerywana pozioma linia wskazuje na stężenie białka C5 0,5 µg/ml). Przerywane pionowe linie wskazują początek fazy przedłużonej badania.

W grupie EKU średni poziom wolnego białka C5 utrzymywał się na stabilnym poziomie (nie przekraczającym 0,5 µg/ml), w grupie RAW widoczna była charakterystyczna tendencja do wzrostu średniej w okresach między podaniami kolejnych dawek. Pomimo występowania stabilnej średniej wolnego C5 wśród pacjentów z grupy EKU, odnotowano przypadki nieoptymalnej inhibicji białka C5 wyrażające się w przekroczeniu poziomu wolnego C5 u niektórych pacjentów 10 µg/ml. W grupie RAW oraz w fazie przedłużonej badania nie zaobserwowano żadnego przypadku przekroczenia poziomu wolnego C5 powyżej 0,5 µg/ml.

Częstość występowania klinicznych objawów PNH stanowiła dodatkowy, drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku pacjentów z grupy RAW pod koniec fazy głównej zmęczenie odnotowano u większej liczby pacjentów w porównaniu do wartości początkowej. W grupie EKU częściej odnotowano duszność i ból brzucha w porównaniu do początku badania. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, za wyjątkiem duszności, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie RAW niż EKU.

Tabela 20. Częstość występowania klinicznych objawów PNH w fazie głównej badania [n (%)]

domena		RAW N=96	EKU N=95	OR (95% CI)	RD (95% CI)
zmęczenie	wartość pocz.	29 (30,2)	38 (40,0)	0,65 (0,36; 1,18)	-0,10 (-0,23; 0,04)
	wartość końc.	42 (43,8)	36 (37,9)	1,27 (0,71; 2,27)	0,06 (-0,08; 0,20)
duszność	wartość pocz.	6 (6,3)	10 (10,5)	0,57 (0,20; 1,63)	-0,04 (-0,12; 0,04)
	wartość końc.	6 (6,3)	17 (17,9)	**0,31 (0,11; 0,81)**	**-0,12 (-0,21; -0,03)**
Hemoglobinuria	wartość pocz.	4 (4,2)	7 (7,4)	0,55 (0,15; 1,93)	-0,03 (-0,10; 0,03)
	wartość końc.	8 (8,3)	9 (9,5)	0,87 (0,32; 2,36)	-0,01 (-0,09; 0,07)
zaburzenia erekcji	wartość pocz.	5 (10,0) *	7 (14,6) *	0,65 (0,19; 2,21)	-0,05 (-0,18; 0,08)
	wartość końc.	6 (12,0) *	6 (12,5) *	0,95 (0,29; 3,19)	-0,01 (-0,13; 0,12)
ból brzucha	wartość pocz.	5 (5,2)	6 (6,3)	0,82 (0,24; 2,77)	-0,01 (-0,08; 0,06)
	wartość końc.	5 (5,2)	12 (12,6)	0,38 (0,13; 1,12)	-0,07 (-0,15; 0,01)
ból w klatce piersiowej	wartość pocz.	0 (0,0)	1 (1,1)	0,99 (0,14; 7,17)	-0,00 (-0,04; 0,04)
	wartość końc.	2 (2,1)	5 (5,2)	0,99 (0,28; 3,53)	-0,00 (-0,06; 0,06)
dysfagia	wartość pocz.	2 (2,1)	2 (2,1)	0,13 (0,00; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	wartość końc.	5 (5,2)	5 (5,2)	0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)

** mężczyźni w domenie zaburzeń erekcji w grupie RAW N=50, w grupie EKU N=48*

Bezpieczeństwo

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-PNH-302 – rawulizumab vs ekulizumab [l. pacjentów (%)]

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=97	faza przedłużona 28-52 tyg. N=96	faza główna 1-27 tyg. N=98	faza przedłużona 28-52 tyg. N=95
ból głowy	27 (27,8)	6 (6,3)	19 (19,4)	10 (10,5)
zmęczenie	7 (7,2)	13 (13,5)	7 (7,1)	13 (13,7)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	21 (21,6)	6 (6,3)	20 (20,4)	7 (7,4)
zapalenie górnych dróg oddechowych	18 (18,6)	9 (9,4)	11 (11,2)	8 (8,4)
gorączka	9 (9,3)	6 (6,3)	5 (5,1)	6 (6,3)
zawroty głowy	3 (3,1)	2 (2,1)	7 (7,1)	6 (6,3)
ból w kończynach	5 (5,2)	4 (4,2)	3 (3,1)	5 (5,3)
ból pleców	4 (4,1)	1 (1,0)	4 (4,1)	6 (6,3)

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=97	faza przedłużona 28-52 tyg. N=96	faza główna 1-27 tyg. N=98	faza przedłużona 28-52 tyg. N=95
biegunka	9 (9,3)	6 (6,3)	7 (7,1)	5 (5,3)
anemia	6 (6,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	5 (5,3)
AEs	89 (91,8)	76 (79,2)	86 (87,8)	71 (74,7)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0	0
SAEs	4 (4,1)	8 (8,3)	8 (8,2)	5 (5,3)
SAEs prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0	0
zgon	0	0	0	0

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 91,8% pacjentów z grupy RAW oraz u 87,8% z grupy EKU. W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością, w grupie RAW-RAW u 79,2% pacjentów oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie głównej badania odpowiednio w grupie RAW i EKU były: ból głowy (27,8% i 33,1%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (21,6% i 20,4%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (18,6% i 11,2%). W fazie przedłużonej badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (13,5% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 13,7% z grupy EKU-RAW).

Jakość życia

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wyniosła 1,47 (-0,21; 30,15), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Częstość występowania ≥3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz ≥10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 22. Częstość występowania poprawy w kwestionariuszach FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30

Domena	RAW	EKU	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Częstość występowania ≥3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F				
Zmęczenie	36 (37,1)	33 (33,7)	1,08 (0,62; 1,88)	0,02 (-0,10; 0,13)
Częstość występowania ≥10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30				
Ogólny stan zdrowia	18 (18,6)	14 (14,3)	1,37 (0,64; 2,93)	0,04 (-0,06; 0,15)
Funkcjonowanie fizyczne	21 (21,6)	12 (12,2)	1,98 (0,91; 4,29)	0,09 (-0,01; 0,20)
Zmęczenie	41 (42,3)	31 (31,6)	1,58 (0,88; 2,84)	0,11 (-0,03; 0,24)

Preferencje pacjentów (Peipert 2020)

W publikacji Peipert 2020 przedstawiono wyniki badania ALXN1210-PNH-302s, do którego włączono uczestników badania ALXN1210-PNH-302, którzy ukończyli fazę przedłużoną. W badaniu 302s, preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii zostały ocenione za pomocą PNH-specific Patient Preference Questionnaire (PHN-PQQ). Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) pacjentów, w porównaniu do 7% pacjentów, którzy nie mieli zdania (n=6) lub preferowali ekulizumab (n=1). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Szczegółowe dane dotyczące odpowiedzi w poszczególnych domenach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii

domena	preferowany RAW	preferowany EKU lub brak preferencji	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
	n (%)	n (%)			
częstość infuzji	93 (97,9)	2 (2,1)	**2 162,25 (298,26; 15 675,14)**	**0,96 (0,92; 1,00)**	**<0,00001**
możliwość planowania aktywności**	92 (97,9)	2 (2,1)	**2 139,00 (295,02; 15 508,35)**	**0,96 (0,92; 1,00)**	**0,00001**
jakość życia***	82 (88,2)	11 (11,8)	**55,57 (22,82; 135,32)**	**0,76 (0,67; 0,86)**	**0,00001**
wygoda stosowanego leczenia	81 (85,3)	14 (14,7)	**33,47 (15,01; 74,67)**	**0,71 (0,60; 0,81)**	**0,00001**
skuteczność leku w okresach pomiędzy kolejnymi infuzjami**	73 (77,7)	21 (22,3)	**12,08 (6,08; 24,00)**	**0,55 (0,43; 0,67)**	**0,00001)**
lęk związany z infuzją#	46 (48,4)	49 (51,6)	0,88 (0,50; 1,56)	-0,03 (-0,17; 0,11)	nie
kontrola zmęczenia	61 (64,2)	34 (35,8)	**3,22 (1,78; 5,83)**	**0,28 (0,15; 0,42)**	**0,0001**
kontrola objawów choroby innych niż zmęczenie**	57 (60,6)	37 (39,4)	**2,37 (1,32; 4,26)**	**0,21 (0,07; 0,35)**	**0,003**
działania niepożądane związane z leczeniem#	43 (45,3)	52 (54,7)	0,68 (0,39; 1,21)	-0,09 (-0,24; 0,05)	nie
preferowana terapia	88 (92,6)	7 (7,4)	**158,04 (53,21; 469,36)**	**0,85 (0,78; 0,93)**	**0,00001**

** preferencja definiowana jako „silna" bądź „w pewnym stopniu"*

*** brak 1 odpowiedzi*

**** brak 2 odpowiedzi*

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brodsky 2021

Badanie jest analizą retrospektywną post hoc mającą na celu ewaluację przyczyn oraz parametrów klinicznych związanych ze zdarzeniami BTH, na podstawie wyników badań 301 i 302 (pierwszych 26 tygodni badań).

Analiza wykazała, że w badaniu 301 u 6 z 15 (40%) pacjentów ze stężeniem białka C5 ≥0,5 µg/mL wystąpił BTH, zdarzenie to miało miejsce u 12 z 231 (5,2%) pacjentów ze stężeniem białka C5 <0,5 µg/mL. Względne ryzyko dla porównania między grupami wyniosło 7,7. W badaniu 302 u 2 z 7 (28,6%) pacjentów z C5 ≥0,5 µg/mL oraz u 3 z 188 (1,6%) pacjentów z C5 ≥0,5 µg/mL wystąpił BTH. Względne ryzyko dla porównania między grupami wyniosło 17,9.

Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę RAW nad EKU w normalizacji poziomu LDH (uniknięcie podwyższenia poziomu LDH do ≥2xGGN, po wcześniejszym obniżeniu do <1,5xGGN). Różnice między terapiami wynosiły: w badaniu 301 -11,7% (-20,7; -2,7), p=0,012 na rzecz RAW; w badaniu 302 -11,2% (-20,3; -2,4), p=0,015 na rzecz RAW.

Ekstrapolację liczby występowań BTH na 100 pacjentolat ekspozycji na badane leki wykonano za pomocą metody regresji Poissona, uwzględniając sposób leczenia, historię przetoczeń kkcz. oraz wyjściowy poziom LDH. Wykazano, że w grupie RAW istnieje ponad 3-krotnie mniejsza szansa na wystąpienie BTH niż w grupie EKU [OR 0,32 (0,11; 0,92), p=0,034]. W grupie EKU liczba zdarzeń wyniosła 21,5 (8,9; 51,7) na 100 pacjentolat, w grupie RAW 6,8 (2,2; 21,5) na 100 pacjentolat.

Prognozę czasu do pierwszych BTH związanych z jakichkolwiek przyczyn wykonano przy użyciu regresji Coxa. W badaniu 301 analiza wykazała przewagę RAW nad EKU [HR=0,36 (0,13; 1,0), p=0,049; *interpretacja: stosowanie RAW było związane ze zmniejszeniem ryzyka BTH o 64% w porównaniu do stosowania EKU, przedział ufności oraz wartość p wskazują na granicę istotności statystycznej*]. Ryzyko wystąpienia BTH związanego z brakiem optymalnej inhibicji białka C5, nie uwzględniając ryzyka wystąpienia BTH z powodu CAC lub powodu nieokreślonego jest niższe w grupie RAW w porównaniu do grupy EKU. Poddano również ocenie, przyjmując tę samą metodę analizy, ryzyko wystąpienia BTH związanego z brakiem optymalnej inhibicji białka C5 lub z powodu nieokreślonego, nie uwzględniając ryzyka wystąpienia BTH z powodu CAC. Ryzyko jest niższe w grupie RAW niż w grupie EKU [HR=0,10 (0,01; 0,81), p=0,031; *interpretacja: stosowanie RAW było związane ze zmniejszeniem ryzyka BTH związanego z CAC o 90% w porównaniu do EKU, przedział ufności oraz wartość p wskazują na istotność statystyczną*]. W badaniu 302 nie wystąpiły BTH w grupie RAW, zatem HR dla każdej analizy wynosi 0.

Autorzy analizy definiują wystąpienie BTH w terapii inhibitorami układu dopełniacza jako utrata kontroli nad leczeniem choroby. Zaobserwowane różnice w częstości występowania BTH dla rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem można przypisać możliwości rawulizumabu do całkowitego hamowania wolnego C5 w ciągu całego 8-tygodniowego interwału czasowego między dawkami. Żadne zdarzenia BTH w grupie rawulizumabu nie były związane z podwyższeniem stężenia białka C5. Podobna liczba pacjentów otrzymujących rawulizumab i ekulizumab doświadczyła BTH związanej z CAC, prawdopodobnie wynikający z aktywacji układu dopełniacza. Autorzy podsumowują: wyniki tych dwóch badań wskazują, że rawulizumab osiągnął natychmiastową i całkowitą inhibicję układu dopełniacza przez cały 26-tygodniowy okres leczenia, zmniejszając ogólne ryzyko wystąpienia BTH.

Pike 2020

Publikacja jest opisem 4 przypadków z PNH leczonymi inhibitorami układu dopełniacza ze stwierdzonym COVID-19. Ekulizumabem leczonych było trzech pacjentów, rawulizumabem jeden. Przetoczenia kkcz. w trakcie hospitalizacji wymagało 3 pacjentów (1 RAW, 2 EKU), jeden z nich (leczony ekulizumabem) zmarł po pogorszeniu się wydolności oddechowej i trwałej hemolizie.

Częstość występowania COVID-19 w populacji stosującej inhibitory układu dopełniacza pozostaje nieznana. Istnieją dowody na zwiększoną aktywację układu krzepnięcia i podatność na chorobę zakrzepowo-zatorową u pacjentów z COVID-19. W wymienionych przypadkach nie stwierdzono żadnych powikłań zakrzepowych. Autorzy, tłumacząc brak powikłań zakrzepowych, proponują wpływ leczenia inhibitorem układu dopełniacza. Infekcje zwiększają ryzyko BTH w PNH. Autorzy przedstawiają poważny problem związany z BTH wywoływanymi przez COVID-19 (u 3 z 4 pacjentów).

Autorzy przedstawiają możliwość osłabienia powikłań związanych z reakcjami autoimmunologicznymi w COVID-19 wykorzystując inhibitory układu dopełniacza. Zaznaczają potrzebę rozważenia w jakich populacjach pacjentów stosowanie inhibitorów byłoby korzystne oraz konieczność przeprowadzenia badań klinicznych poświęconych w tym temacie.

Fureder 2020

Badanie jest opisem przypadku 48-letniego mężczyzny ze stwierdzoną PNH. W 2014 roku pacjent zgodził się na leczenie ekulizumabem. W momencie rozpoczęcia terapii poziom LDH wynosił 2191 U/l, a poziom cPNH neutrofilów był równy 99%. Stwierdzono u chorego zespół Budd-Chiariego, zakrzepicę żyły wrotnej, splenomegalię oraz wodobrzusze. Terapię ekulizumabem skojarzono z lekami przeciwzakrzepowymi (pochodne kumaryny). Zwiększono dawkę ekulizumabu z 900 mg do 1800 mg podawaną co dwa tygodnie, ze względu na niewystarczającą redukcję hemolizy u pacjenta, ostatecznie osiągając poziom LDH na poziomie 271 U/l.

Następnie pacjentowi zaproponowano zmianę terapii na terapię rawulizumabem. W celu uniknięcia wystąpienia przełomu hemolitycznego rozpoczęto leczenie od dawki podtrzymującej, pomijając dawkę nasycającą. W pierwszym dniu otrzymania rawulizumabu pacjent był przeziębiony, co tłumaczy wysoki poziom LDH równy 405 U/l. Po dwóch tygodniach poziom ten spadł do 264 U/l, co potwierdzało kontrolę nad hemolizą. Zaczynając 4 tygodnie po pierwszej infuzji rawulizumabu zaczęto wykonywać cotygodniowe pomiary LDH, stężenia białka C5, hemoglobiny oraz retikulocytów, w celu oszacowania optymalnego interwału czasowego między infuzjami. Następna dawka została podana po 8 tygodniach, gdy LDH osiągnęło >1,5 GGN. W trakcie zmiany terapii u pacjenta nie zaistniały żadne działania niepożądane ani nie doświadczył przełomów hemolitycznych. Obserwacje kontynuowano po drugiej infuzji rawulizumabu, poziom LDH po kolejnych 8 tygodniach utrzymał się na poziomie 286 U/l.

Autorzy opisu zwracają uwagę, że nie zaobserwowano istotnych różnic między ekulizumabem, a rawulizumabem w utrzymaniu poziomu LDH, częstości wykonywania przetoczeń kkcz. ani występowania przełomów hemolitycznych. Wymagane jest wykonanie badania w celu oszacowania optymalnych warunków zmiany u chorych terapii ekulizumabem na terapię rawulizumabem.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Ultomiris

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często, ≥ 1/10) są: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są zakażenie meningokokowe i posocznica meningokokowa.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Ultomiris

Identyfikowalność

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

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

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy

meningokokowej. U pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów z PNH i aHUS zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

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

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie Haemophilus influenzae i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Inne zakażenia układowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje na infuzję

Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PNH i aHUS u 4 z 296 pacjentów z PNH i 4 z 89 pacjentów z aHUS wystąpiły reakcje na infuzję (np. ból w dolnej części pleców, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość na lek [reakcja alergiczna] i zaburzenia smaku), które miały łagodne nasilenie i przejściowy charakter. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

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

Zawartość sodu

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Ultomiris. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 859 pacjentów. 768 (89%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 89 (10%) z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w 2019 roku - 484. Na rok 2020 do tej pory zarejestrowano ich 277, w tym roku 98. Większość zgłaszano u kobiet (54%).

Tabela 24. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ultomiris wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		**328**
	zmęczenie	121
	złe samopoczucie	43
	gorączka	22
	astenia, niemoc	21
	brak skuteczności leku	21
Diagnostyczne		**207**
	obniżona hemoglobina	96
	podwyższony poziom LDH	44
	obniżony poziom płytek krwi	22
Zaburzenia systemu nerwowego		**186**
	bóle głowy	121
	zawroty głowy	17
	senność	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		**120**
	nudności	48
	bóle brzucha	27
	biegunka	19
Infekcje		**113**
	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	16
	COVID-19	13
	infekcja Neisseria/meningokokowe zapalenie opon mózgowych/infekcja i sepsa meningokokowa	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		**106**
	bóle pleców	37
	bóle stawów	19
	bóle kończyn	17
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		**101**
	reakcje związane z infuzją	18
	użycie poza wskazaniami	16
	narażenie podczas ciąży	9

Źródło: baza VigiAccess (http://www.vigiaccess.org/)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 15.03.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultomiris.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

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

W analizie użyteczności kosztów stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU). Horyzont dożywotni, perspektywa NFZ (zbieżna ze wspólną, tj. NFZ + pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model Markowa (schemat patrz Rysunek 12. *Struktura modelu wnioskodawcy*) uwzględniający [redacted]

BTH (ang. breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego

C5-BTH (ang. C5-breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego spowodowane przez zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5

CAC-BTH (ang. complement-amplifying-condition-breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowane podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikom ryzyka

Wnioskodawca uwzględnił trzy podgrupy chorych:

[redacted]

[redacted]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

[redacted] Szczegółowy sposób szacowania ww. prawdopodobieństw patrz rozdział 7.2 AE wnioskodawcy (ss. 26-35).

Uwzględnione koszty

Koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, kkcz. i jego podania oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przełomem hemolitycznym. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia

[redacted] Szczegółowy sposób szacowania ww. użyteczności patrz rozdział 7.4 AE wnioskodawcy (ss. 35-41).

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	RAW	EKU
Koszt leczenia [zł]		
Koszt leku Ultomiris [zł]		
Efekt [QALY]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW w miejsce EKU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania RAW vs. EKU wyniósł

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr						
	RAW	EKU	RAW	EKU	RAW	EKU
Koszt leczenia [zł]						
Koszt leku Ultomiris [zł]						
Efekt [QALY]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[2], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W odnalezionych badaniach RCT ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 nie wykazano wyższości RAW (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) EKU, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy. W odnalezionych badaniach wykazano, że RAW jest nie-gorszy od EKU. Pismem znak OT.4231.1.2021.MKS.13 z 12.02.2021 r. wnioskodawca został wezwany do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, m.in. oszacowań wynikających z art. 13 ustawy o refundacji. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że „o przewadze RAW względem EKU świadczą istotne statystycznie różnice w wynikach badań [RCT] raportowane w publikacji Brodsky 2021".

Należy mieć na uwadze, że w publikacji Brodsky 2021 dokonano retrospektywnej analizy post hoc, wykorzystującej dane z fazy głównej (26 tyg.) dwóch badań RCT, stanowiących rdzeń Analizy Klinicznej, ale nie uwzględniono danych dotyczących pełnego okresu obserwacji pacjentów (52 tyg.). Ograniczeniem analizy jest również brak korekty wyników ze względu na istotne statystycznie różnice między populacjami rozpoczynającymi leczenie. Uwagę zwraca fakt, że nie przeprowadzono analiz w podgrupach, istotnych dla wnioskowania – zaawansowanie choroby w momencie rozpoczynania leczenia inhibitorami C5.

W opinii analityków Agencji powyższe okoliczności nie są tożsame z wykazaniem wyższości w rozumieniu ustawy. Należy zwrócić na ograniczenia metodologiczne dodatkowych analiz przedstawionych w publikacji Brodsky 2021. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że w przedstawione badania RCT dowodzą, że RAW jest nie-gorszy od EKU, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy**.

Urzędowa cena zbytu RAW, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU wynosi Horyzont czasowy 8 tygodni, dawkowanie odpowiednio za ChPL Ultomiris i Soliris. Dawka RAW 3300 mg co 8 tygodni (11 opakowań produktu Ultomiris; przyjęto m.c. od ≥60 do <100), dawka EKU 900 mg co 2 tygodnie (3 opakowania produktu Soliris). Przyjęto, że koszt każdego podania RAW/EKU wynosi 486,72 zł na podstawie kosztu hospitalizacji jednodniowej w PL. W obliczeniach nie uwzględniono dawek nasycających – przyjęto, że zrównanie kosztów stosowania ma dotyczyć standardowej terapii w fazie leczenia podtrzymującego.

Tabela 27. Porównanie kosztów RAW vs. EKU

	EKU	RAW
Urzędowa cena zbytu	18 361,08	
Cena hurtowa brutto	19 279,13	
Liczba opakowań na podanie	3	11
Liczba podań w horyzoncie 8 tyg.	4	1
Koszt hospitalizacji jednodniowej	486,72	486,72
SUMA	233 296,44	
Różnica kosztów		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi (łącznie 32 scenariusze). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

[2] 155 514 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca stwierdza, że

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

W ramach analizy wpływu na budżet analitycy Agencji wykorzystali dane NFZ dot. średniego wieku wejścia do modelu dla chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, liczba dorosłych chorych na PNH leczonych lekiem Soliris, rocznego przyrostu liczby dorosłych chorych na PNH kwalifikujących się do leczenia oraz odsetka chorych stosujący modyfikację leczenia (patrz rozdział 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*). Zmiana powyższych parametrów modelu ekonomicznego

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne O'Connell 2019a (perspektywa płatnika amerykańskiego

Agencji podzielają stanowisko wnioskodawcy, jednak zwracają uwagę, że

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię: u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby; stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z PNH odbywa się w ramach programu lekowego wykorzystującego ekulizumab (B.96 Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rawulizumabu, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej* AWB wnioskodawcy) oraz w piśmie z odpowiedzią na wezwanie do uzupełnienia analiz. Dyskusja analityków Agencji dotycząca grup limitowych została zawarta w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w wersji bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja dorosłych chorych z rozpoznaniem głównym nocnej napadowej hemoglobinurii została oszacowana w oparciu o dane NFZ (za rok 2018) oraz na podstawie sprawozdań dotyczących pacjentów objętych programem za II kwartał 2020 roku. Prognozę dotyczącą nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia określono przyjmując dane zawarte w raporcie OT.4351.28.2016 Soliris.

Populację leczonych wcześniej ekulizumabem, rozdzielono pomiędzy dwie podgrupy – chorych przyjmujących standardową dawkę w ustalonym interwale 14 dni oraz chorych ze zmodyfikowanym interwałem leczenia. Modyfikacja polegała na tym, że stosowano zwiększenie dawki ekulizumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń CAC-BTH (

) oraz zmianą rozkładu pomiędzy dni podania, przy zmodyfikowanych interwałach leczenia. Rozpowszechnienie zmodyfikowanych schematów stosowania określono na podstawie

Udziały

Koszty

Koszty rawulizumabu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, ekulizumabu zgodnie z obwieszczeniem (włączając w to obwieszczenie MZ z 18.02.2021).

W analizie podstawowej uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Koszty szczepień przeciw meningokokom, leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia uznano za nieróżniące.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	106	114
Pacjenci, stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**NIE**	za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w 5. *Ocena analizy ekonomicznej* niniejszego opracowania
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**NIE**	założenia przyjęte przez wnioskodawcę zostały skonstruowane w oparciu o [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, możliwe, że u części pacjentów wykorzystana zostanie procedura allo-HSCT będąca szansą na wyleczenie choroby
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 *Liczebność i charakterystyka populacji* wnioskowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**?**	założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, [redacted], brak uzasadnienia dla takiej wie kości dostaw
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	rozdział 3.1.2 *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	rozdział 3.1.2 *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**?**	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 *Wyniki analiz wrażliwości* przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów był ograniczony, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyn ków

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

Ograniczenia wskazane przez analityków

- za niewystarczający uznano opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią. Wnioskodawca wskazuje brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia PNH w populacji polskiej, zakłada, że roczna zapadalność wyniesie 7 pacjentów (OT.4351.28.2016 Soliris – wyliczenia na podstawie danych retrospektywnych). Należy zaznaczyć, że wyliczeń dokonano na podstawie pacjentów, u których wdrożono leczenie, zważywszy na kryteria kwalifikacji jest to istotne zawężenie populacji. Dane NFZ dotyczące programu lekowego z ekulizumabem wskazują również, że przyrost pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w kolejnych latach refundacji był znaczny. Należy zaznaczyć, że po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego ekulizumab pozostanie jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów poniżej 18 r.ż.
- ;

- wnioskodawca nie uwzględnił w AWB odsetka pacjentów kwalifikujących się do procedury allo-HSCT będącej jedyną, szansą na wyleczenie choroby o potwierdzonej skuteczności, należy zauważyć, że sfinansowano ze środków publicznych wykonanie tej procedury u pacjentów z PNH leczonych w ramach programu lekowego dla ekulizumabu;
- wnioskodawca wskazuje we własnych ograniczeniach, że analiza podstawowa nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem zdarzeń określonych jako przełom hemolityczny lub transfuzja koncentratu krwinek czerwonych. [redacted].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

[redacted]

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte założenia do testowania scenariuszy w ramach analizy wrażliwości wydają się w niektórych przypadkach być nieuprawnionymi ( ), ponadto zakres zmienności parametrów oraz wnioskowanie na ich podstawie o stabilności wyników jest ograniczone.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W toku prac nad AWA wystąpiono o dane do NFZ, po czym zweryfikowano zmianę wyniku analizy podstawowej uwzględniając dane z polskiej praktyki. W parametrach wejściowych zmieniono wiek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, rzeczywistą liczbę chorych leczonych lekiem Soliris, liczbę dorosłych chorych w programie B.92, roczny przyrost – kwalifikację do leczenia, odsetek pacjentów stosujących modyfikację planu terapeutycznego u pacjentów leczonych ekulizumabem. Do obliczeń zastosowano następujące wartości przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej wnioskodawcy	Proponowana wartość parametru do analizy podstawowej
rzeczywisty średni wiek wejścia do modelu dla chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza	45,5	43,5088
liczba dorosłych chorych na PNH leczonych lekiem Soliris	46	56 dorosłych leczonych na przestrzeni 04.2018-06.2020 odnotowano 4 dyskontynuacje/zgony obecnie leczonych 53 dorosłych pacjentów (u jednego pacjenta rozpoczęto leczenie w wieku 16 lat)
rzeczywisty roczny przyrost liczby dorosłych chorych na PNH kwalifikujących się do leczenia	6	22,6667
rzeczywisty odsetek chorych stosujący modyfikację leczenia	9,3%	8,7700%

Oszacowane wartości zostały wprowadzone do dostarczonego przez wnioskodawcę modelu w arkuszu elektronicznym (kalkulacyjnym) umożliwiającym dokonanie wszystkich obliczeń.

Wykonano obliczenia w perspektywie płatnika publicznego oraz z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie najbardziej prawdopodobnym.

Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]		[redacted]	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Trzech ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 36. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	dr n. med. Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	[redacted]	[redacted]
Kryteria kwalifikacji	Nieco zmienione kryteria kwalifikacji w rzeczywistości definiują bardzo zbliżoną lub nawet taką samą populację pacjentów, którzy w badaniu klinicznym [The 301 Study i the 302 Study] odnieśli korzyść ze stosowania leku. Stąd nie powinno to skutkować zwiększeniem liczby leczonych pacjentów.	[redacted], a nie wiemy czy pacjent zareaguje na leczenie proponuję aby kwalif kować do leczenia rawulizumabem pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem zwłaszcza że czas obserwacji pacjenta po odstawieniu rawulizumabu jest dłuższy niż po odstawieniu ekulizumabu [redacted] w Chpl „Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 8 miesięcy po okresie leczenia.” W związku z tym, że nie wiemy czy i jak pacjent zareaguje na leczenie proponuję aby kwalifikować do leczenia rawulizumabem pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem którzy powrócili do swoich zajęć i obowiązków związanych z wykształceniem i pracą zawodową.	Nie mam uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Oznaczanie D-dimerów	-	Nie mam uwag
Monitorowanie skuteczności leczenia	Oznaczanie D-dimerów	Weryfikowanie skuteczności leczenia przez Zespół koordynacyjny co 6 miesięcy	Nie mam uwag
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	Do rozważenia pozostaje doprecyzowanie wytycznych odnośnie wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej [określone zasady dla lekarza, potwierdzone przeszkolenie pacjenta].	-	Konieczne wykonanie szczepienia przeciw Neisseria meningitidis na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, jeśli zachodzi konieczność natychmiastowego zastosowania leku, należy przez 2 tygodnie podawać antybiotyk. Chory musi być uprzedzony o objawach infekcji, które powinny zaniepokoić

Część programu	**dr n. med. Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii**	[redacted]	[redacted]
Czas leczenia w programie	Brak uwag	-	Przewlekły
Kryteria wyłączenia	Brak uwag	Dopisać pkt 8) brak efektów leczenia	Ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny), rezygnacja chorego z leczenia

Uwagi analityków Agencji

- [redacted] zwraca również uwagę na potrzebę zamieszczenia w programie lekowym zapisu pozwalającego Zespołowi Koordynującemu dokonywać modyfikacji dawki lub odstępów czasów pomiędzy dawkami na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii. Związane jest to z zależnością masy ciała pacjentów i dawkowania rawulizumabu. Zwrócono również uwagę na nieścisłość między programem lekowym, [redacted], a ChPL, w którym zaznacza się powinność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia. Stosowanie antykoncepcji jest elementem świadomej kontroli urodzeń – w programie lekowym pojęcie zostało rozszerzone.
- Kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT. Stosowanie inhibitorów C5 po przeszczepieniu, w przypadku eradykacji choroby podstawowej (poprzez wynik cytometrii przepływowej dla obecności cPNH) wydaje się być nieuzasadnione. Problematyczny jest też brak danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów inhibitorami C5 po niepowodzeniu procedury.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rawulizumabu we wskazaniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.02.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Ultomiris oraz ravulizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Ultomiris względem leku Soliris. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA. Rekomendacje pozytywne z ograniczeniem podkreślają fakt braku dowodów na wyższą efektywność kliniczną rawulizumabu względem ekulizumabu.

Należy zauważyć, że płatnik publiczny systemu kanadyjskiego Health Canada dopuścił lek Ultomiris do leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, pomimo braku rekomendacji refundacyjnych CADTH.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ultomiris (rawulizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2021	**Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem** Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania rawulizumabu w kontekście propozycji SMC, które można zastosować w sytuacji zaistnienia wysokich współczynników opłacalności i zgodził się, że skoro rawulizumab spełnia kryterium leku sierocego, SMC może zaakceptować większą niepewność ekonomiczną. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyn ków procesu PACE (Patient and Clinical Engagement), Komitet przyjął rawulizumab do ograniczonego stosowania w NHS Scotland.
HAS 2020	**Rekomendacja pozytywna** Uznano, że Ultomiris zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści w porównaniu z Soliris (ekulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych pacjentów, biorąc pod uwagę: • wykazanie równoważności rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu pod względem kontroli hemolizy i konieczności przetoczeń kkcz. po 26 tygodniach leczenia; • trafność ocenianych kryteriów, brak solidnych, długoterminowych danych porównawczych, pozwalających ocenić wpływ rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem na występowanie zdarzeń zakrzepowych – główną przyczyną zgonów pacjentów; • profil bezpieczeństwa porównywalny z ekulizumabem oraz oczekiwane zmniejszenie częstości transfuzji (co 8 tygodni rawulizumab, co dwa tygodnie ekulizumab).
NCPE 2020	**Rekomendacja negatywna** Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności rawulizumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
G-Ba 2020	**Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem** Nie udowodniono dodatkowej korzyści z leczenia rawulizumabem względem ekulizumabu. Oszacowane koszty terapii rawulizumabem są niższe od terapii ekulizumabem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Chorwacja				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Wielka Brytania				
Włochy				

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.01.2021 r., znak PLR.4500.390.2020.19MN (data wpływu do AOTMiT 19.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552 w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.02.2021 r., znak OT.4231.1.2021.MKS.13. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.03.2021 r.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (ICD-10 D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku.

Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem). Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu wskazał substancję czynną ekulizumab. Wybór opiera na rekomendacjach zawartych w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych oraz na podstawie informacji zawartych w ChPL Ultomiris dotyczących wskazania i w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, jednakże na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie ALXN1210-PNH-301 RAW vs EKU (Lee 2019)

Uniknięcie przetoczeń kkcz odnotowano u 73,6% chorych z grupy RAW i 66,1% chorych z grupy EKU, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14). Skorygowana (do obserwowanej w poprzednich badaniach fazy Ib oraz II. wyjściowej normalizacji LDH) częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie RAW 53,6%, EKU 49,4%. Skorygowany OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77).

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu, mediana u pacjentów z grupy EKU (29 dni) była dłuższa o 5 dni niż RAW (24 dni). W grupie RAW odsetek pacjentów z normalizacją LDH był wyższy podczas większości wizyt. Wyniku nie interpretowano pod kątem

istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy superiority dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

Różnice średnich w unikaniu przetoczeń, normalizacji LDH oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktach końcowych wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, wystąpiły u 2 (1,6%) uczestników RAW i u 1 (0,8%) EKU, różnica statystycznie nieistotna.

Badanie ALXN1210-PNH-302 RAW vs EKU (Kulasekararaj 2019)

Pierwszorzędowym punktem kocowym była hemoliza, mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Różnica średnich wynosiła 9,21 (95% CI: -0,42; 18,84) a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Ponieważ hipoteza non-inferiority została potwierdzona zarówno dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Przeprowadzone testowanie hipotezy superiority dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami (p=0,058), w związku z czym odstąpiono od dalszego testowania hipotezy superiority.

Różnice średnich w normalizacji LDH, częstości BTH, unikaniu przetoczeń oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie (dla α=0,05). Wyniki badania ALXN1210-PNH-302 potwierdzają hipotezę non-inferiority dla każdego z ocenianych punktów końcowych.

W grupie EKU średni poziom wolnego białka C5 utrzymywał się na stabilnym poziomie (nie przekraczającym 0,5 µg/ml), w grupie RAW widoczna była charakterystyczna tendencja do wzrostu średniej w okresach między podaniami kolejnych dawek. Pomimo występowania stabilnej średniej wolnego C5 wśród pacjentów z grupy EKU, odnotowano przypadki nieoptymalnej inhibicji białka C5 wyrażające się w przekroczeniu poziomu wolnego C5 u niektórych pacjentów 10 µg/ml. W grupie RAW oraz w fazie przedłużonej badania nie zaobserwowano żadnego przypadku przekroczenia poziomu wolnego C5 powyżej 0,5 µg/ml.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie ALXN1210-PNH-301 RAW vs EKU (Lee 2019)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (36,0% i 33,1% odpowiednio w grupie RAW i EKU). W grupie RAW częściej obserwowano zapalenie górnych dróg oddechowych (8,8% vs 5,8% w grupie EKU) oraz biegunki (7,2% vs 4,1% w grupie EKU). Dwudziestu pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Infekcje meningokokowe nie wystąpiły w żadnym z ramion. Jedynym zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

Badanie ALXN1210-PNH-302 RAW vs EKU (Kulasekararaj 2019)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 91,8% pacjentów z grupy RAW oraz u 87,8% z grupy EKU. W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością odpowiednio u 79,2% pacjentów z ramienia RAW-RAW oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie głównej badania odpowiednio w grupie RAW i EKU były: był ból głowy (27,8% i 33,1%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (21,6% i 20,4%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (18,6% i 11,2%) fazie przedłużonej badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (13,5% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 13,7% z grupy EKU-RAW). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ani zgonów.

Dodatkowe informacje na podstawie innych źródeł

W publikacji Brodsky 2021 przedstawiono względne ryzyko wystąpienia BTH w grupach pacjentów, u których stwierdzono poziom białka C5 <0,5 µg/mL i ≥0,5 µg/mL. Wykazano, że w badaniach 301 i 302 ryzyko wystąpienia BTH w grupie pacjentów z C5 ≥0,5 µg/mL jest odpowiednio 7,7 oraz 17,9 razy wyższe. W ramach dodatkowych analiz wykonano porównanie między grupami RAW i EKU dla dwóch badań oddzielnie, dotyczących normalizacji LDH, ekstrapolacji liczby występowań BTH na 100 pacjentolat oraz prognozy czasu do pierwszych BTH związanych z różnymi przyczynami. Wszystkie wyniki dodatkowych analiz wykazały istotnie statystyczną przewagę terapii rawulizumabem nad terapią ekulizumabem.

W publikacji Pike 2020 autorzy przedstawiają możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia BTH w PNH wywołanego przez zwiększoną aktywację układu krzepnięcia i podatność na chorobę zakrzepowo-zatorową związaną z infekcjami COVID-19. Proponowane jest użycie inhibitorów układu dopełniacza w celu osłabienia powikłań związanych z reakcjami autoimmunologicznymi w COVID-19.

Publikacja Fureder 2020 przedstawia opis przypadku 48-letniego mężczyzny z PNH przechodzącego z terapii ekulizumabem na terapię rawulizumabem. W trakcie zmiany u pacjenta nie zaistniały żadne działania niepożądane ani nie doświadczył przełomu hemolitycznego. Nie zaobserwowano istotnych różnic między ekulizumabem, a rawulizumabem w utrzymaniu poziomu LDH, częstości wykonywania przetoczeń kkcz. ani występowania BTH.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wg wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

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

W analizie użyteczności kosztów stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU). Horyzont dożywotni, perspektywa NFZ (zbieżna ze wspólną, tj. NFZ + pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model Markowa.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW w miejsce EKU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania RAW vs. EKU wyniósł [redacted] Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[3], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W opinii analityków Agencji powyższe okoliczności nie są tożsame z wykazaniem wyższości w rozumieniu ustawy. Należy zwrócić na ograniczenia metodologiczne dodatkowych analiz przedstawionych w publikacji Brodsky 2021. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że w przedstawione badania RCT dowodzą, że RAW jest nie-gorszy od EKU, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy**.

Urzędowa cena zbytu RAW, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU wynosi [redacted]. Horyzont czasowy 8 tygodni, dawkowanie odpowiednio za ChPl Ultomiris i Soliris. Dawka RAW 3 300 mg co 8 tygodni (11 opakowań produktu Ultomiris; przyjęto m.c. od ≥60 do <100), dawka EKU 900 mg co 2 tygodnie (3 opakowania produktu Soliris) co 2 tygodnie. Przyjęto, że koszt każdego podania RAW/EKU wynosi 486,72 zł na podstawie kosztu hospitalizacji jednodniowej w PL. W obliczeniach nie uwzględniono dawek nasycających RAW – przyjęto, że zrównanie kosztów stosowania ma dotyczyć standardowej terapii w fazie leczenia podtrzymującego.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

[3] 155 514 zł

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono również uwagę na nieścisłość między programem lekowym, , a ChPL, w którym zaznacza się powinność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia. Stosowanie antykoncepcji jest elementem świadomej kontroli urodzeń – w programie lekowym pojęcie zostało rozszerzone.

Analitycy Agencji uważają za zasadne połączenie proponowanego programu lekowego z programem istniejącym „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”. .

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2020), 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (SMC 2021, G-Ba 2020) i jedną rekomendację negatywną (NCPE 2020). W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Ultomiris względem leku Soliris. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA. Rekomendacje pozytywne z ograniczeniem podkreślają fakt braku dowodów na wyższą efektywność kliniczną rawulizumabu względem ekulizumabu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brodsky 2021 (preprint 2020)	Brodsky R. A., Peffault de Latour R., et al., Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2020;106(1):230-237; https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877
Fureder 2020	Fureder W.; Valent P., Switching From High-Dose Eculizumab to Ravulizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Report, HemaSphere August 2020, Volume 4, Issue 4,p e455 https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000455
Hill 2019	Hill A., Piatek C. I., et al., Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with rabulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies, Blood. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2019. United States. 134 (Supplement 1) (no pagination), 2019. Date of Publication: November 2019 https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/952/427084/Breakthrough-Hemolysis
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A. G., Hill A., et al., Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019 Feb 7;133(6):540-549.. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510079; PMCID: PMC6368201 https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805
Kulasekararaj 2019a	Kulasekararaj A. G., Hill A., et al., One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment, Blood. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2019. United States. 134 (Supplement 1) (no pagination), 2019. Date of Publication: November 2019 https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2231/423030/One-Year-Efficacy
Kulasekararaj 2020	Kulasekararaj A. G., Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. Eur J Haematol. 2021;00:1–9. https://doi.org/10.1111/ejh.13564
Lee 2019	Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019 Feb 7;133(6):530-539.. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510080; PMCID: PMC6367644. https://doi.org/ 10.1182/blood-2018-09-876136
Peipert 2019	Peipert J. D., Kulasekararaj A., et al., PF734 patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab, Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. Conference: Annual Meeting of the Academy of Managed Care and Specialty Pharmacy, AMCP 2019. United States. 25 (3-A SUPPL.) (pp S37), 2019. Date of Publication: March 2019 https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2019.25.3-a.s1
Peipert 2020	Peipert J. D., Kulasekararaj A. G., Gaya A, Langeme jer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. (2020) Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS ONE 15(9): e0237497. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237497
Pike 2020	Pike A, Muus P, et al., COVID-19 infection in patients on anti-complement therapy: The Leeds National Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria service experience. Br J Haematol., 2020 Oct;191(1):e1-e4. https://doi.org/10.1111/bjh.17097
Schrezenmeier 2020	Schrezenmeier H., Kulasekararaj A., et al., One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inh bitor therapy: open-label extension of a randomized study, Ther Adv Hematol 2020, Vol. 11: 1–14, https://doi.org/10.1177/2040620720966137

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ABHH 2020	R. D. Cancado, A. da Silva Araujo, et al., Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2020 https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006
CPNHN 2018	C. J. Patriquin, T. Kiss, et al., How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry, Canadian PNH Network, 2018 https://doi.org/10.1111/ejh.13176
DGHO 2019	J. Schubert, P. Bettelheim, et al., Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2019 https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html
g-Ba 2020	Gemeinsamer Budnesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab, 2020 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4291/2020-05-14_AM-RL_XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_BAnz.pdf
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, ULTOMIRIS AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 23 sept. 2020, 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/fr/ultomiris?portal=p_3058934
Hill 2017	A. Hill, A. E. DeZern, et al., Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, 2017 https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics, Ravulizumab (Ultomiris) HTA ID: 19054, 2021 http://www.ncpe.ie/drugs/ravulizumab-ultomiris-for-the-treatment-of-adult-patients-with-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pnh-hta-id-19054/
NORD 2019	National Organization for Rare Disorders, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 2019 https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/
Parker 2016	C. J. Parker, Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2016 https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.208
PESG 2016	F. Sahin, O. M. Ayer, et al., Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines, PNH Education and Study Group, 2016 https://doi.org/10.1002/ccr3.3567
SMC 2021	The Scottish Medicines Consortium, ravulizumab 300mg/30mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris), 2021 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/
Pozostałe publikacje	
ChPL Ultomiris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris (02.2021)
Kelly 2011	R. J. Kelly, A. Hill, et al., Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival, 2011 https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997
Piekarska 2015	A. Piekarska, J. Spychalska, Nowe spojrzenie na nocną napadową hemoglobinurię, Hematologia, tom 6, nr 3, 278-292, 2015 https://doi.org/10.5603/Hem.2015.0035

Spychalska 2013	J. Spychalska, E. Bojer, Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, Hematologia, tom 4, nr 4, 301-320, 2013 https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37127/34408
Wróbel 2011	A. Wróbel, Nocna napadowa hemoglobinuria w świetle najnowszych doniesień, Hematologia, tom 2, nr 4, 346-348, 2011 https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/15693/12412
Żupańska 2012	B. Żupańska, J. Spychalska, et al., Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI), PTHiT, 2012 https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6