



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Alexion SAS Europe

Warszawa, 20.05.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

W dniu 19.05.2021 r. analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.22.2021.DPM.14.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Opracowywanie wyników; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis punktów końcowych; • Opracowywanie wyników; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja badań; • Charakterystyka badań włączonych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Przegląd systematyczny	15
3.1. Źródła danych	15
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	15
3.3. Ocena jakości badań.....	16
3.4. Strategia wyszukiwania	16
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	17
3.6. Badania włączone.....	21
3.6.1. Badania pierwotne	23
3.6.2. Dodatkowe publikacje	34
3.7. Ekstrakcja danych.....	35
3.8. Ocena jakości informacji	35
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	40
3.10. Ocena skuteczności RAW na podstawie badania jednoramiennego <i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	41
3.10.1. Odpowiedź cTMA oraz parametry hematologiczne	41
3.10.2. Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR).....	42

3.10.3. Zmiana jakości życia	43
3.11. Ocena skuteczności RAW na podstawie badania jednoramiennego <i>ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)</i>	44
3.11.1. Odpowiedź cTMA oraz parametry hematologiczne	44
3.11.2. Parametry nefrologiczne	46
3.11.3. Zmiana jakości życia	47
3.12. Ocena skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu na podstawie zbalansowanych danych pochodzących z badań jednoramiennych (<i>dane od Wnioskodawcy</i>)	48
3.12.1. [REDACTED]	49
3.12.2. [REDACTED]	50
3.12.1. [REDACTED]	52
3.12.2. [REDACTED]	53
3.12.3. [REDACTED]	55
3.12.1. [REDACTED]	57
3.12.2. [REDACTED]	57
3.12.3. [REDACTED]	58
3.12.4. [REDACTED]	62
3.12.5. [REDACTED]	63
3.12.6. [REDACTED]	65
3.13. Ocena bezpieczeństwa RAW	68
3.13.1. Zgony	68
3.13.2. Działania niepożądane	69

3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	70
3.13.4. Zdarzenia niepożądane.....	71
3.14. Ocena bezpieczeństwa RAW vs EKU	74
3.14.1. Zgony.....	74
3.14.2. Działania niepożądane	75
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	76
3.14.4. Zdarzenia niepożądane.....	79
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	82
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	82
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	83
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>FDA 2019</i>	88
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	98
3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	99
4. Ograniczenia.....	101
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	102
6. Dyskusja	108
7. Załączniki	112
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.....	112
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	114
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	115
7.4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora.	116

7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	117
7.5.1. Badanie ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>).....	118
7.5.2. Badanie ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020, Tanaka 2020</i>)	122
7.5.3. Badanie aHUS-C08-002 (<i>Badanie 1 Legendere 2013</i>).....	125
7.5.4. aHUS-C08-003 (<i>Badanie 2 Legendere 2013</i>).....	128
7.5.5. Badanie aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>).....	131
7.5.6. Badanie aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>).....	134
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	137
7.7. Skale oceny jakości badań.....	139
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	141
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	142
8. Spis tabel	144
9. Spis rysunków	148
10. Bibliografia.....	149

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACE	ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i> – konwertaza angiotensyny
ADAMTS13	ang. <i>a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13</i> – metaloproteinaza dezintegrująca czynnik von Willebranda
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
aHUS	ang. <i>atypical haemolytic-uraemic syndrome</i> – atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>angiotensin II-receptor blocker</i> – antagonist receptoru angiotensyny II
CFB	ang. <i>complement factor B</i> – czynnik B dopełniacza
CFH	ang. <i>complement factor H</i> – czynnik H dopełniacza
CFI	ang. <i>complement factor I</i> – czynnik I dopełniacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
cTMA	ang. <i>complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy</i> – mikroangiopatia zakrzepowa zależna od genów dopełniacza
DGKE	ang. <i>diacylglycerol kinase epsilon</i> – kinaza diacyloglicerolową epsilon
DGN	Dolna granica normy
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EKU	ekulizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
ESA	ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i> – czynnik stymulujący erytropoezę
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik filtracji kłębuszkowej
GGN	górną granicę normy
GGN	górną granicę normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Skrót	Rozwinięcie
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes Controversies Conference</i> – Konferencja ds. poprawy globalnych kontrowersji dotyczących wyników leczenia chorób nerek
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MAC	ang. <i>membrane attack complex</i> – kompleks atakujący błonę
MCP	ang. <i>membrane cofactor protein</i> – błonowy kofaktor białkowy
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
PE/PI	ang. <i>plasma exchange/ plasma ifusion</i> – wymiana osocza/ wlew osocza
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – nocna napadowa hemoglobinuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
RAW	rawulizumab
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REMS	ang. <i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> – strategia oceny i łagodzenia ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – światowa organizacja zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	dorośli oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab
	INTERWENCJA	<p>Ultomiris® (rawulizumab) dawkowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>, stosowany w leczeniu pacjentów o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.</p> <p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG_{2/4K}, które poprzez swoiste wiązanie się z białkiem C5 układu dopełniacza hamuje jego rozkład na czynniki C5a i C5b, zapobiegając tym samym utworzeniu kompleksu C5b-9, którego powstanie zapoczątkowuje tworzenie kompleksu atakującego błonę. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji układu dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>
	KOMPARATOR	Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego pierwszą linię leczenia aHUS powinny stanowić inhibitory układu dopełniacza. Z tej przyczyny jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji został wskazany ekulizumab (produkt leczniczy Soliris®).

	PUNKTY KOŃCOWE	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź cTMA; • normalizacja hematologiczna; • normalizacja liczby płytek krwi; • normalizacja stężenia LDH; • poprawa stężenia kreatyniny w osoczu; • szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR) <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie dializ; • zmiana jakości życia; • bezpieczeństwo.
	METODYKA	badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora
WYNIKI	BADANIA	<ul style="list-style-type: none"> • ALXN1210-aHUS-311 [Rondeau 2020]; • ALXN1210-aHUS-312 [Ariceta 2020, Tanaka 2020]. <p>W raporcie przedstawiono także wyniki pośredniego porównania rawulizumabu i ekulizumabu, bazującego na danych zbalansowanych z zastosowaniem metody „propensity scoring”, ujednolicającej bazowe charakterystyki uczestników badań. W zestawieniu uwzględniono wyniki pochodzące z badań ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C08-002 i aHUS-C10-004 dla ekulizumabu.</p>
	SKUTECZNOŚĆ	<p>Rawulizumab wykazał klinicznie istotną skuteczność w kontrolowaniu przebiegu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, zarówno wśród chorych dorosłych, jak i w populacji pediatrycznej (obejmującej dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). W populacji osób dorosłych całkowitą odpowiedź TMA oznaczającą jednoczesną normalizację liczby płytek krwi, stężenia LDH i kreatyniny w osoczu osiągnęło 53,6% chorych. Leczenie rawulizumabem wpłynęło na poprawę funkcjonowania nerek – u 68% procent chorych zaobserwowano poprawę stadium PChN, średni wzrost wartości eGFR wyniósł 29 ml/min/1,73 m³. U ponad 80% chorych odnotowano co najmniej 3-punktową poprawę wyniku w skali FACIT, co świadczy o istotnej poprawie jakości życia związanej ze stanem zdrowia.</p> <p>Skuteczność leczenia w populacji pediatrycznej była bardzo wysoka. W podgrupie chorych nieleczonych wcześniej EKU odpowiedź cTMA w 26. tygodniu odnotowano u około 78% uczestników badania, zaś w tygodniu 50. – u ponad 94% chorych. Normalizacja parametrów hematologicznych w 50. tygodniu trwania badania dotyczyła ponad 90% chorych (normalizacja liczby płytek krwi, stężenia LDH, wzrostu stężenia hemoglobiny. Poprawa stopnia zaawansowania PChN dotyczyła 88% chorych, pozostałe 12% nie zmieniło początkowej kategorii PChN. Po upływie 50 tygodni leczenia RAW żaden z chorych nie wymagał dializ (w momencie włączenia do badania wymóg ten dotyczył 33,3% chorych).</p> <p>Wśród chorych pediatrycznych poddanych uprzednio terapii EKU obserwowano stabilizację wyników uzyskanych w trakcie wcześniejszej terapii ekulizumabem, zarówno w zakresie punktów końcowych związanych z funkcjonowaniem nerek, parametrów hematologicznych, jak i jakości życia.</p>

	<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>Profil bezpieczeństwa rawulizumabu uznano za zadawalający.</p> <p>W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w leczeniu aHUS odnotowano 4 zgony, z których żaden nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Około 35% chorych doświadczyło działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane dotyczyły 100% chorych, jako najczęściej występujące zaliczono ból głowy, biegunkę, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 52% uczestników badania, najczęściej raportowano nadciśnienie i zapalenie płuc. U żadnego chorego nie odnotowano wystąpienia zakażenia meningokokowego.</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Stosunek korzyści do ryzyka stosowania rawulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u chorych o masie ciała ≥ 10 kg, nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza, bądź stosującymi ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i odpowiadającymi na terapię, został oceniony jako pozytywny.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Najczęściej występujące działania niepożądane wywoływane przez rawulizumab to biegunka, nudności, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy. Najpoważniejszym zagrożeniem jest możliwość wystąpienia zakażenia meningokokowego.</p>
	<p>WNIOSKI</p>	<p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rawulizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę dostępną w terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg. Podkreślić należy także fakt, że dzięki dłuższemu niż w przypadku ekulizumabu czasu półtrwania leku, zredukowana została znacznie częstość infuzji w okresie podtrzymującym terapii. W przypadku dzieci o masie ciała pomiędzy 10 a 20 kg odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami wydłużone zostały dwukrotnie (z 2 do 4 tygodni), w pozostałej części populacji docelowej RAW podaje się 4-krotnie rzadziej niż EKU (8 tygodni vs 2 tygodnie). Mniejsza częstość podań leku przekłada się na poprawę jakości życia chorego, zmniejsza ryzyko powikłań związanych z podaniami dożylnymi, ogranicza także wydatki związane z przeprowadzaniem infuzji.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa rawulizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.1.

3.3. Ocena jakości badań

Jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (rawulizumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla rawulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

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

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci o masie ciała mniejszej niż 10 kg
Interwencja	<p>Rawulizumab podawany na drodze infuzji dożyłnej, dawkowanie zgodne z aktualnym ChPL Ultomiris®</p> <p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, 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.</p> <p>Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała:</p> <p><u>dawka nasycająca:</u> od ≥ 40 kg do < 60 kg : 2400 mg od ≥ 60 kg do < 100 kg : 2700 mg ≥ 100 kg : 3000 mg</p> <p><u>dawka podtrzymująca (podawana 2 tygodnie po dawce nasycającej):</u> od ≥ 40 kg do < 60 kg : 3000 mg od ≥ 60 kg do < 100 kg : 3300 mg ≥ 100 kg : 3600 mg</p> <p>Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg:</p> <p><u>dawka nasycająca:</u> od ≥ 10 kg do < 20 kg : 600 mg od ≥ 20 kg do < 30 kg : 900 mg ≥ 30 kg do < 40 kg : 1200 mg</p> <p><u>dawka podtrzymująca (podawana 2 tygodnie po dawce nasycającej):</u> od ≥ 10 kg do < 20 kg : 600 mg od ≥ 20 kg do < 30 kg : 2100 mg ≥ 30 kg do < 40 kg : 2700 mg</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	<u>Odstęp pomiędzy dawkami wynosi 4 tygodnie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg i 8 tygodni u pozostałych chorych.</u>		
Komparatory ²	<p>Ekulizumab podawany na drodze infuzji dożylniej, dawkowanie zgodne z aktualnym ChPL Soliris®</p> <p>Schemat dawkowania w aHUS u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris®, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut (35 minut \pm 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris®, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut (35 minut \pm 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut (35 minut \pm 10 minut) co 14 ± 2 dni. <p>Dzieci i młodzież z aHUS i masie ciała > 40 kg są leczone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.</p> <p>U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu Soliris® jest następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> Masa ciała od 5 do ≤ 10 kg: Faza leczenia początkowego: 300 mg co tydzień x 1; Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie. Masa ciała od 10 do ≤ 20 kg: Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 1; Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 3. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie. Masa ciała od 20 do ≤ 30 kg: Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2; Faza leczenia podtrzymującego: 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie. Masa ciała od 30 do ≤ 40 kg: Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2; Faza leczenia podtrzymującego: 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie. 	Niezgodny z założonymi	
		W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
		Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom kreatyniny u chorych niedializowanych; LDH; liczba płytek krwi; eGFR; odpowiedź cTMA; FACIT-F. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, z wyłączeniem sytuacji, gdy publikacja przedstawia szerszy zakres danych niż opublikowany w pełnym tekście.
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 132 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 27 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 15 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.22.2021.DPM.14 w analizie klinicznej uwzględniono publikację *Ariceta 2020*, która zastąpiła pracę *Wuhl 2020*, dostępną uprzednio jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego. Dodatkowo włączono publikację *Tanaka 2020*, dotyczącą populacji pediatrycznej, która przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem poddana była terapii ekulizumabem. Ostatecznie do analizy włączono 8 badań opisanych w 7 publikacjach.

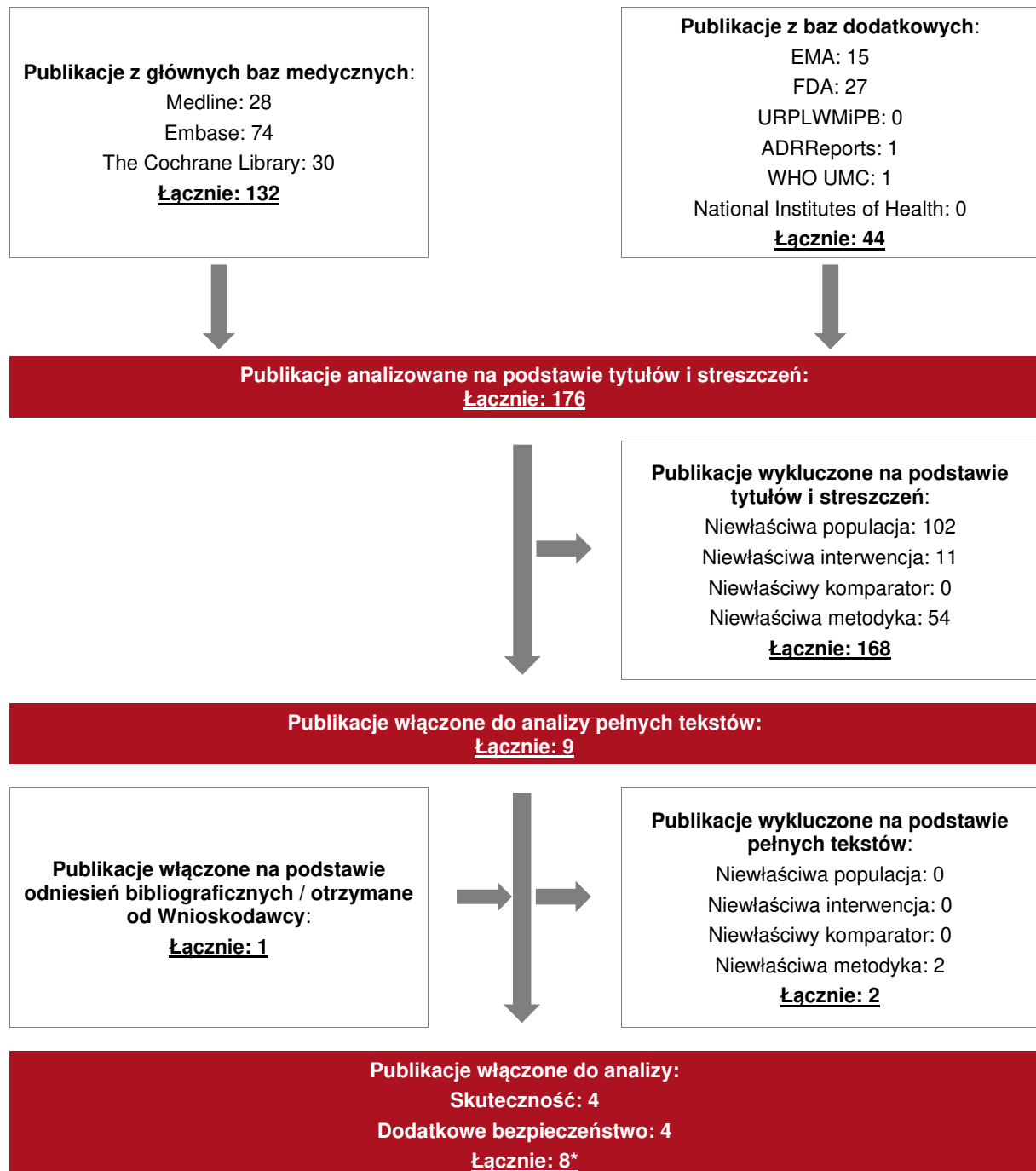
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA³ (

Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody

³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*Zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.22.2021.DPM.14 w analizie klinicznej uwzględniono publikację *Ariceta 2020*, która zastąpiła abstrakt konferencyjny *Wuhl 2020*, a także publikację *Tanaka 2020*. Ostatecznie do analizy włączono 8 badań opisanych w 7 publikacjach.

3.6.1. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania dotyczące rawulizumabu:

- badanie *ALXN1210-aHUS-311* (publikacja *Rondeau 2020*) przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w populacji dorosłych chorych na aHUS, nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza;
- badanie *ALXN1210-aHUS-312* (publikacje *Ariceta 2020* i *Tanaka 2020*) przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w populacji pediatrycznej obejmującej dzieci i młodzież z objawami mikroangiopatii zakrzepowej będącej wynikiem aHUS, nieleczonych wcześniej ekulizumabem (*Ariceta 2020*), bądź poddanych uprzednio terapii EKU (*Tanaka 2020*).

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań dla bezpośredniego porównania interwencji i komparatora. Otrzymano jednak dane od Wnioskodawcy stanowiące porównanie pośrednie rawulizumabu i ekulizumabu bazujące na zbalansowanych danych uzyskanych za pomocą analizy „propensity scoring”. Istotą metody jest ujednoczenie charakterystyk bazowych chorych, co czyni z nich dużo lepsze źródło informacji niż zestawienie „naive” danych pochodzących z badań jednoramiennych. Dane od Wnioskodawcy uwzględniają wyniki pochodzące z badań ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C08-002, aHUS-C10-003 i aHUS-C10-004 dla ekulizumabu [dane od Wnioskodawcy].

Pośrednie porównanie RAW i EKU wykonane z wykorzystaniem metody „propensity scoring” dotyczyło jedynie skuteczności obydwu technologii medycznych w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Nie obejmowało ono analizy bezpieczeństwa, za wyjątkiem informacji na temat liczby zgonów raportowanych w trakcie trwania badań. Z tego powodu wykonano dodatkowy przegląd, którego celem było odnalezienie badań dotyczących stosowania ekulizumabu w leczeniu dorosłych i dzieci z aHUS oraz weryfikację istnienia badań spełniających kryteria włączenia do analizy „propensity” innych niż wykorzystane w zestawieniu dostarczonym przez Wnioskodawcę. Włączono 4 badania (3 publikacje):

- badanie *aHUS-C10-003* (publikacja *Legendere 2013*) przedstawiające chorych w wieku ≥ 12 lat z postępującą TMA (*Badanie 1*) oraz potwierdzonym aHUS (*Badanie 2*);
- badanie *aHUS-C10-004* (publikacja *Fakhouri 2016*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu aHUS u osób dorosłych;

-
- badania *aHUS-C08-002* i *aHUS-C08-003* (publikacja *Greenbaum 2016*) przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w populacji pediatrycznej (< 18 roku życia),

zestawiając przedstawione w nich wyniki dotyczące bezpieczeństwa z analogicznymi danymi pochodzącymi z badań nad rawulizumabem w populacji docelowej (jakość takiego zestawienia wyników jest niższa niż w przypadku „propensity-scoring” jednak stanowi dodatkowe źródło informacji dotyczące porównania ocenianych interwencji, dlatego też zostało uwzględnione w analizie). Badanie aHUS-C08-003 zostało przez autorów zestawienia „propensity scoring” wykluczone ze względu na odbiegającą od pozostałych badań charakterystykę uczestników – byli to chorzy z długą historią choroby, leczeni za pomocą wymiany osocza, co uniemożliwiało wiarygodną ocenę liczby płytek krwi, będącej jednym z kryteriów włączenia do badań. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ekulizumabu zostały jednak wykorzystane w niniejszym raporcie w celu zestawienia ich z analogicznymi danymi dla rawulizumabu.

Strategię wyszukiwania oraz diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji odszukanych w ramach przeglądu dla komparatora przedstawiono w załączniku, rozdział 7.2 i 7.4.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.4.

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
RAW						
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Prospektywne, jednoramienne, otwarte, III fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 7/8	26 tyg. (wstępna ocena) do 4,5 roku (przedłużenie badania)	Chorzy dorośli wykazujący objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS zgodnie z wytycznymi diagnostycznymi dotyczącymi aHUS, nie leczeni wcześniej inhibitorami dopełniacza	<u>RAW</u> N=56	<p>Rawulizumab i.v. z maksymalną szybkością wlewu od 276 do 333 ml/godz., dawki oparte na masie ciała⁴.</p> <p>Leczenie wspomagające: antybiotykoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> do 2 tygodni po szczepieniu u chorych, którzy otrzymali szczepionkę przeciw meningokokom mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem; przed i przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom u chorych, którzy nie zostali zaszczepieni przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem.
ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)	Prospektywne, jednoramienne, otwarte, III fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 7/8	26 tyg. (wstępna ocena) do 111 tygodni (przedłużenie badania)	Dzieci i młodzież < 18 roku życia z objawami mikroangiopatii zakrzepowej w wyniku aHUS, leczeni wcześniej ekulizumabem	<u>RAW</u> N=31	Rawulizumab i.v., dawki w oparciu o masę ciała chorego.

⁴ Dożylnie dawki nasycające: 2400 mg, 2700 mg i 3000 mg podano pierwszego dnia odpowiednio chorym o masie ciała ≥ 40 do < 60 kg, ≥ 60 do < 100 kg oraz ≥ 100 kg oraz dawki podtrzymujące odpowiednio: 3000 mg, 3300 mg i 3600 mg w dniu 15., a następnie co 8 tygodni

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
				(młodzież), bądź nieleczeni uprzednio inhibitorami układu dopełniacza (dzieci i młodzież).		
EKU						
<i>Badanie 1 (Legendre 2013)</i>	Prospektywne, jednoramiennie, otwarte II fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID;	Skala NICE: 6/8;	Badanie przesiewowe (maksymalnie 3 dni), okres leczenia ekulizumabem (26 tygodni i okres fazy przedłużonej (mediana 64 tyg.) oraz 8-tygodniowy okres obserwacji w przypadku przerwania leczenia ekulizumabem	Chorzy ≥ 12 r.ż. z postępującą mikroangiopatią zakrzepową definiowaną jako mała liczba płytek krwi ($< 150 \times 10^9$ / litr) podczas badania przesiewowego i spadek o $> 25\%$ mniejszy niż średnia z 3 pomiarów liczby płytek krwi przed ostatnim powikłaniem TMA, z udowodnioną hemolizą i upośledzoną czynnością nerek	EKU N=17	Ekulizumab Podawany dożylnie w dawce 900 mg na tydzień przez 4 tygodnie, w dawce 1200 mg 1 tydzień później i w dawce podtrzymującej 1200 mg co 2 tygodnie.
						Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub stosowali profilaktycznie antybiotykoterapię do 2 tygodni po szczepieniu.
<i>Badanie 2 (Legendre 2013)</i>	Prospektywne, jednoramiennie, otwarte II fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID;	Skala NICE: 6/8;	Badanie przesiewowe (2 tygodnie), 8-tygodniowy okres obserwacji, okres leczenia ekulizumabem (26 tygodni i okres fazy	Chorzy ≥ 12 r.ż. z rozpoznaniem aHUS, wykazujący brak zmniejszenia liczby płytek krwi o więcej niż 25% przez co najmniej 8 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki ekulizumabu, z udowodnioną hemolizą	EKU N=20	Ekulizumab Podawany dożylnie w dawce 900 mg na tydzień przez 4 tygodnie, w dawce 1200 mg 1 tydzień później i w dawce podtrzymującej 1200 mg co 2 tygodnie.
						Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
			przedłużonej (mediana 62 tyg.) oraz 8-tygodniowy okres obserwacji w przypadku przerwania leczenia ekulizumabem	i upośledzoną czynnością nerek		stosowali profilaktycznie antybiotykoterapię do 2 tygodni po szczepieniu.
<i>Fakhouri 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne, otwarte, II fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID;	Skala NICE: 7/8;	26 tyg. (w badaniu wyodrębniono 7-dniowy okres przesiewowy, 26-tygodniowy okres leczenia, przedłużony okres leczenia do 2 lat)	Chorzy dorośli z klinicznym rozpoznaniem aHUS	<u>EKU</u> N=41	<p>Ekulizumab</p> <p>Podawano dożylnie w dawce 900 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, 1200 mg w tygodniu 5., a następnie 1200 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>; jeśli szczepienie miało miejsce mniej niż 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ekulizumabu, chorzy otrzymywali profilaktycznie antybiotyki do co najmniej 14 dni po szczepieniu.</p>
<i>Greenbaum 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne, otwarte, II fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IID;	Skala NICE: 7/8;	26 tyg. (w badaniu wyodrębniono 7-dniowy okres przesiewowy,	Chorzy od 1 mies. do <18 r.ż. z rozpoznaniem aHUS wykazujący objawy lub oznaki hemolizy w chwili rozpoczęcia	<u>EKU</u> N=22	<p>Ekulizumab</p> <p>Podawano w dawkach określonych wcześniej na podstawie masy ciała, na podstawie wcześniejszych doświadczeń z chorymi z napadową nocną hemoglobinurią i danych farmakokinetycznych. Dawki podawano we</p>

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
			26-tygodniowy okres leczenia, przedłużony okres leczenia do 2 lat oraz 12-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa po przerwaniu stosowania ekulizumabu	obecnej manifestacji klinicznej aHUS		<p>wlewie dożylnym trwającym około 1 do 4 godzin według decyzji badacza.⁵</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy zostali zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> 14 dni lub więcej przed rozpoczęciem leczenia lub otrzymali profilaktycznie antybiotyki do 2 tygodni po szczepieniu przeciwko meningokokom, aby uniknąć opóźnienia rozpoczęcia leczenia. Chorzy w wieku 2 lat otrzymywali profilaktykę antybiotykową przez cały okres leczenia, ponieważ w tamtym czasie nie było szczepionki dla osób w tej grupie wiekowej.</p>

⁵ Schemat dawkowania EKU:

- masa ciała ≥ 40 kg – faza indukcji 900 mg co tydzień x4 i fazy podtrzymująca 1200 mg w 5 tyg. i potem 1200 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 30 do <40 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x2 i fazy podtrzymująca 900 mg w 3 tyg. i potem 900 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 20 do <30 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x2 i fazy podtrzymująca 600 mg w 3 tyg. i potem 600 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 10 do <20 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x1 i fazy podtrzymująca 300 mg w 2 tyg. i potem 300 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 5 do <10 kg – faza indukcji 300 mg co tydzień x1 i fazy podtrzymująca 300 mg w 2 tyg. i potem 300 mg co 3 tyg.

3.6.1.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.4. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Poziom kreatyniny u chorych niedializowanych	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi pomiary kreatyniny uwzględniono tylko u chorych nie poddawanych dializie. Miało to na celu zapewnienie walidacji pomiaru (ponieważ dializa miałaby wpływ na poziom kreatyniny, a zatem wszelkie pomiary wykonane podczas dializy byłyby błędne).</p> <p>Poprawę/ normalizację definiowano jako spadek stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w stosunku do wartości wyjściowej utrzymujący się w co najmniej 2 kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni. Odpowiedź powinna zostać osiągnięta w dowolnym momencie w czasie 26 tygodni obserwacji.</p> <p>Prawidłowy zakres definiowano jako wartość ≥ 74 mmol/l i ≤ 107 mmol/l.</p>	Im poziom kreatyniny jest bliższy wartości prawidłowej tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W celu oceny funkcji nerek, w badaniach często ocenia się stężenie kreatyniny w surowicy. Pomiar ten jest swoistym laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego, pozwala na obliczenie eGFR. Oszacowanie eGRF na podstawie stężenia kreatyniny jest bardziej preferowane niż na podstawie cystatyny C ze względu na lepszą charakterystykę tego pierwszego parametru [Badve 2016, Dobrek 2016, EMA 2016].</p> <p>Według FDA podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy odpowiada 57% spadkowi eGRF obliczanego wg wzoru CKD-EPI (w ramach współpracy dotyczącej epidemiologii PChN) oraz stanowi zastępczy punkt końcowy rozwoju niewydolności nerek [Hartung 2016].</p>
LDH	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	<p>Poprawę/ normalizację definiowano jako stężenie LDH < 246 j./l, utrzymane w co najmniej 2 kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni. Odpowiedź powinna zostać osiągnięta w dowolnym momencie w czasie 26 tygodni obserwacji.</p>	Im stężenie LDH jest bliższe wartości prawidłowej tym większa skuteczność leczenia.	Punkt końcowy istotny klinicznie gdyż wzrost aktywności LDH jest proporcjonalny do uszkodzenia tkanek (liza komórek,

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				niedokrwienie tkanek) [PTN 2019]
Liczba płytek krwi	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	Poprawę/ normalizację definiowano jako stężenie ≥ 150 [$\times 10^9/l$] utrzymane w co najmniej 2 kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni. Odpowiedź powinna zostać osiągnięta w dowolnym momencie w czasie 26 tygodni obserwacji.	Im liczba płytek krwi jest bliższa wartości prawidłowej tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym. Mikroangiopatia zakrzepowa definiowana jest przy stwierdzeniu liczby płytek krwi $< 150\ 000/l$ [PTN 2019]
eGFR	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	Poprawę/ normalizację definiowano jako zwiększenie eGFR względem wartości początkowych o ≥ 15 ml/min/1,73m ² w czasie 26 tygodni. Prawidłową wartość definiowano jako ≥ 90 ml/min/1,73m ² .	Im poziom eGFR jest bliższy wartości prawidłowej tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym. Według danych przedstawionych w <i>Wytocznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</i> opublikowanych przez EMA w 2016 roku, pierwszorzędowym celem w badaniach klinicznych u chorych z PChN powinna być ocena stopnia zabiegania lub spowolnienia obniżenia funkcji nerek tzn. ocena wskaźnika istotnego klinicznie, stabilnego zmniejszenia GFR [EMA 2016].
Odpowiedź cTMA	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	Poprawę/ normalizację definiowano jako jednoczesne spełnienie kryteriów dla poprawy poziomu kreatyniny, normalizacji LDH i normalizacji liczby płytek krwi.	Im większa częstość występowania odpowiedzi cTMA tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych na temat zmiany istotnej klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
FACIT-F	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	<p>Skala FACIT-F składa się z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4.-punktowej skali, gdzie 0 pkt oznacza „brak” a 4 pkt oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia [Chandran 2007].</p> <p>Poprawę wyniku w podskali FACIT-F od wizyty początkowej do 26. tygodnia definiowano przy użyciu progu 3-punktowej poprawy w przypadku chorych dorosłych i 4,7-punktowej poprawy w przypadku dzieci.</p>	<p>Im większa częstość występowania poprawy wyniku w podskali FACIT-F tym większa skuteczność leczenia</p>	<p>Punkt końcowy istotny klinicznie. Skala FACIT-F to instrument zaprojektowany w celu oceny wpływu zmęczenia na wykonywanie codziennych czynności i funkcjonowanie w wielu stanach przewlekłych. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę wyniku o 3 punkty [KIReports 2020].</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC⁶, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

⁶ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p style="text-align: center;">Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 	<p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

3.6.2. Dodatkowe publikacje

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

- 1 publikację EMA [ChPL Ultomiris®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2020];
- 1 publikację FDA [FDA 2019];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2020].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 badania trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz 1 badanie w fazie rekrutacji uczestników. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Ultomiris®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8);
- w przypadku zbalansowanych danych dostarczonych przez Zleceniodawcę przedstawiono jedynie wartości liczbowe oraz p-wartość podaną przez autorów zestawienia, odstąpiono od obliczania wskaźników opisujących skuteczność ze względu na obecność w zestawieniach wartości niecałkowitych wyrażających liczebność grup, będących efektem operacji matematycznych przeprowadzonych w ramach ujednociania charakterystyk chorych;
- przedstawiono dostępne dane dla ocenianej interwencji, pochodzące z badań jednoramiennych. Ze względu na dostępność pośredniego zestawienia rawulizumabu z ekulizumabem porównującego skuteczność obu technologii medycznych, odstąpiono od zestawiania danych dla RAW z analogicznymi danymi dla ekulizumabu, pochodzącymi z badań jednoramiennych dotyczących Eku;
- ze względu na fakt, że wyżej wspomniane porównanie pośrednie nie obejmowało analizy bezpieczeństwa RAW i Eku, dane dotyczące bezpieczeństwa rawulizumabu zostały zestawione z danymi dla analogicznych punktów końcowych opisanych w badaniach jednoramiennych dotyczących ekulizumabu.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.7.

Wszystkie uwzględnione w analizie badania były badaniami jednoramiennymi. Z tego powodu ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych określono jako wysokie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych związanych z wykluczeniem i raportowaniem oraz ryzyko wystąpienia błędów innego rodzaju określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ALXN1210-aHUS-311 (*Rondeau 2020*), ALXN1210-aHUS-312 (*Ariceta 2020, Tanaka 2020*), aHUS-C08-002 (*Badanie 1 Legendere 2013*), aHUS-C08-003 (*Badanie 2 Legendere 2013*), aHUS-C10-004 (*Fakhouri 2016*) oraz aHUS-C10-003 (*Greenbaum 2016*) wg zaleceń Cochrane

Domena	ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	Ocena ryzyka błędu	ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020, Tanaka 2020</i>)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C08-002 i aHUS-C08-003 (<i>Badanie 1 i 2 Legendre 2013</i>)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)										
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie jednoramienne.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)										
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu

Domena	ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Ocena ryzyka błędu	ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C08-002 i aHUS-C08-003 (Badanie 1 i 2 Legendre 2013)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)										
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)										
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Ocena ryzyka błędu	ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C08-002 i aHUS-C08-003 (Badanie 1 i 2 Legendre 2013)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	Ocena ryzyka błędu	aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)										
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)										
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Metoda „propensity scoring” pozwala na zredukowanie obciążenia selekcyjnego podczas szacowania średniego efektu oddziaływania interwencji na badane jednostki. Kluczowym etapem metody jest ocena dopasowania grupy kontrolnej do grupy poddanej działaniu interwencji – jakość dopasowania grup stanowi o jakości szacowanych wyników. Dzięki tej operacji obserwowane różnice w wynikach można przypisywać zastosowanej interwencji, a nie różnicom w charakterystykach chorych wynikających z braku losowości podczas włączania do poszczególnych grup. Porównanie wyników zbalansowanych przy pomocy metody „propensity scoring” przewyższa wiarygodnością wnioskowanie oparte o zestawienie danych „naive” [Ioannidis 2001].

W celu dopasowania danych dla RAW i ECU wybrano punkty, które w największym stopniu oddziałują na dopasowanie danych:

- konieczność/brak konieczności wykonywania dializ;
- wartość eGFR;
- liczba płytek krwi;
- stężenie LDH.

Bazując na wskazanych punktach wyznaczono „wskaźnik skłonności” będący zmienną korygującą, za pomocą której dopasowano grupy chorych poddanych leczeniu rawulizumabem i ekulizumabem, co pozwoliło na porównanie skuteczności obu interwencji.

3.10. Ocena skuteczności RAW na podstawie badania jednoramiennego ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)

Skuteczność rawulizumabu przedstawiono na podstawie badania *ALXN1210-aHUS-311*. Ponieważ badanie to było jednoramienne, w poniższym rozdziale zaprezentowano jedynie dane liczbowe dotyczące skuteczności terapii rawulizumabem w populacji dorosłych chorych na aHUS.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź cTMA;
- stężenie płytek krwi;
- stężenie LDH;
- stężenie hemoglobiny;
- wzrost stężenia kreatyniny w osoczu o co najmniej 25% względem stanu wyjściowego;
- wartość eGFR;
- zmiana kategorii eGFR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.10.1. Odpowiedź cTMA oraz parametry hematologiczne

W badaniu *Rondeau 2020* 53,6% chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź cTMA, będącą pierwszorzędownym punktem końcowym analizy. Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cTMA wyniosła 86,0 dni (95% CI: 42,0; n/a).

Normalizacja liczby płytek krwi została osiągnięta przez 83,9% chorych. Mediana wzrostu liczby płytek od dnia rozpoczęcia leczenia do dnia 183. wyniosła $125,0 \times 10^9/l$ (zakres: $-126 \times 10^9/l$; $338 \times 10^9/l$), natomiast mediana poprawy do dnia 8. wyniosła $70,5 \times 10^9/l$ (zakres: $-139 \times 10^9/l$; $629 \times 10^9/l$).

Normalizację stężenia LDH odnotowano u 76,8% chorych. Mediana spadku stężenia LDH w ciągu 183 dni wyniosła 310,8 U/l (zakres: 3072 U/l; +9 U/l).

U 71,4% chorych zaobserwowano wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l. Mediana wzrostu stężenia hemoglobiny w trakcie 183 dni trwania badania wyniosła 35,0 g/l (zakres:

-9 g/l; 69 g/l). Znaczący wzrost stężenia hemoglobiny obserwowano w trakcie pierwszych 15 dni trwania terapii, mediana zmiany stężenia w tym okresie wyniosła 0,5 g/l (zakres: -41 g/l; 34 g/l).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Całkowita odpowiedź cTMA wraz z jej komponentami

Badanie (publikacja)	OBS	RAW	
		n (%)	N
Całkowita odpowiedź cTMA			
<i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	26 tyg.	30 (53,6) (95% CI: 39,6; 67,5)	56
Normalizacja hematologiczna			
<i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	26 tyg.	41 (73,2) (95% CI: 60,7; 85,7)	56
Normalizacja liczby płytek krwi			
<i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	26 tyg.	47 (83,9) (95% CI: 73,4; 94,4)	56
Normalizacja stężenia LDH			
<i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	26 tyg.	43 (76,8) (95% CI: 64,8; 88,7)	56
$\geq 25\%$ poprawa w wyniku stężenia kreatyniny w porównaniu do wartości początkowej			
<i>ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)</i>	26 tyg.	33 (58,9) (95% CI: 45,2; 72,7)	56

3.10.2. Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)

W trakcie trwania badania obserwowano istotny wzrost wartości szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), mediana wzrostu wyniosła 29,0 ml/min na $1,73\text{m}^3$ (zakres: -13 ml/min na $1,73\text{ m}^3$; 108 ml/min na $1,73\text{ m}^3$), znaczący wzrost obserwowano w trakcie pierwszych 15 dni leczenia.

Poprawę stadium przewlekłej choroby nerek (rozumianą jako zmianę na mniej ciężką kategorię PChN w czasie trwania badania) stwierdzono u 68,1% chorych. U około 28%

chorych stadium PChN nie uległo zmianie, natomiast u około 4% chorych zaobserwowano pogorszenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Stadium PChN przed rozpoczęciem badania i po 183 dniach leczenia

Badanie (publikacja)	Stadium PChN	RAW		
		baseline	183 dni	N
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	1	0 (0,0)	12 (26,1)	46
	2	3 (6,4)*	7 (15,3)	
	3a	1 (2,1)	3 (6,5)	
	3b	2 (4,3)	6 (13,0)	
	4	7 (14,9)** ,***	6 (13,0)	
	5	34 (72,3)#	12 (26,1)	

*u 1 chorego, u którego bazowa wartość eGFR wynosiła 2, nie nastąpiła zmiana kategorii eGFR

**u 1 chorego, którego bazowa wartość eGFR wynosiła 4 nie nastąpiła zmiana kategorii eGFR

***u 2 chorych zaobserwowano pogorszenie wartości eGFR z 4 na 5

#u 11 chorych nie zaobserwowano zmiany wartości eGFR

3.10.3. Zmiana jakości życia

Dane dotyczące oceny jakości życia w skali FACIT-F pochodzą od 44 chorych. Istotną klinicznie zmianę (definiowaną jako co najmniej 3-punktową poprawę wyniku) zaobserwowano u 84,1% chorych. Mediana poprawy wyniku w skali FACIT-F wyniosła 20,0 punktów (zakres: -16; 48).

3.11. Ocena skuteczności RAW na podstawie badania jednoramiennego ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)

Skuteczność rawulizumabu w populacji pediatrycznej obejmującej dzieci i młodzież z objawami mikroangiopatii zakrzepowej będącej wynikiem aHUS przedstawiono na podstawie analizy śródkresowej badania ALXN1210-aHUS-312. Ponieważ badanie to było jednoramienne, w poniższym rozdziale zaprezentowano jedynie dostępne dane liczbowe.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź cTMA;
- stężenie płytek krwi;
- stężenie LDH;
- stężenie hemoglobiny;
- wzrost stężenia kreatyniny w osoczu o co najmniej 25% względem stanu wyjściowego;
- zmiana jakości życia;
- parametry nefrologiczne:
 - wartość eGFR;
 - zmiana stadium PChN;
 - zaprzestanie dializy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.11.1. Odpowiedź cTMA oraz parametry hematologiczne

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *ALXN1210-aHUS-312* była całkowita odpowiedź TMA (cTMA).

Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:

W pierwszym okresie badania (do 26. tyg.) cTMA zostało osiągnięte przez 77,8% chorych, mediana czasu do osiągnięcia cTMA wyniosła 30 dni (95% CI: 22,0; 88,0 dnia). W okresie przedłużonym badania (do tygodnia 50.), odpowiedź cTMA wystąpiła u dodatkowych 3 chorych, tym samym odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli analizowany punkt końcowy wyniósł 94,4%. Tylko u jednego chorego nie wystąpiła całkowita odpowiedź TMA – był to chory, który został utracony z badania w pierwszym jego etapie (dzień 21.) ze względu na brak odpowiedzi na leczenie.

Normalizację liczby płytek krwi oraz $\geq 25\%$ poprawę stężenia kreatyniny w osoczu odnotowano w 8. dniu trwania terapii odpowiednio u 65% i 47% chorych. W dniu 15. odsetki te wyniosły odpowiednio 88% i 53%.

Normalizacja liczby płytek krwi obserwowana była u ponad 94% chorych (zarówno w fazie początkowej, jak i przedłużonej badania). Mediana wzrostu ilości płytek w okresie od rozpoczęcia badania do 26. tygodnia wyniosła $246,0 \times 10^9/l$ (zakres: $57,5-368,5 \times 10^9/l$), a do 50. tygodnia $213,0 \times 10^9/l$ (zakres: $19,5-471,5 \times 10^9/l$).

Niemal 89% chorych osiągnęło normalizację stężenia LDH w pierwszej fazie badania, do tygodnia 50. wartość ta wzrosła do ponad 90%. Mediana spadku stężenia LDH wyniosła 1851,5 U/l (zakres: -4713, -513 U/l) do tygodnia 26. i 1825,5 U/l (zakres: -4724; -579 U/l) do tygodnia 50. badania.

Wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 20g/l w porównaniu do wartości początkowej zaobserwowano u 88,9% chorych w tygodniu 26. i u 94,4% chorych w tygodniu 50, natomiast wzrost jej stężenia wyniósł w 26. i 50. tygodniu odpowiednio 46,5 g/l (zakres: 26,5; 86,0 g/l) i 51,5 g/l (zakres: -19,0; 80,0 g/l).

Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem:

Parametry hematologiczne pozostawały stabilne zarówno w fazie pierwszej badania, jak i w trakcie fazy przedłużonej. Mediana zmiany liczby płytek krwi od chwili rozpoczęcia leczenia rawulizumabem do 26. tygodnia badania i do roku od rozpoczęcia terapii wyniosła odpowiednio 2,3 (zakres: -74,5; 123,5) $10^9/l$ i -34,8 (zakres: -109,0; 109,0) $10^9/l$. Mediana zmiany stężenia LDH w analogicznych okresach wyniosła 8,5 U/l (zakres: -50,5; 50,5 U/l) i -17,5 U/l (zakres: -34,5; 29,5 U/l), zaś mediana zmiany stężenia hemoglobiny wyniosła 3,5 g/l (zakres: -19,5; 8,0 g/l) oraz 5,5 g/l (zakres: -7,5; 13,5 g/l).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Całkowita odpowiedź cTMA wraz z jej komponentami

Badanie (publikacja)	OBS	RAW	
		n (%)	N
Całkowita odpowiedź cTMA			
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	26 tyg.	14 (77,8)	18
	50 tyg.	17 (94,4)	
Normalizacja liczby płytek krwi			
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	26 tyg.	17 (94,4)	18
	50 tyg.	17 (94,4)	
Normalizacja stężenia LDH			
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	26 tyg.	16 (88,9)	18
	50 tyg.	17 (94,4)	
$\geq 25\%$ poprawa w wyniku stężenia kreatyniny w porównaniu do wartości początkowej			
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	26 tyg.	15 (83,3)	18
	50 tyg.	17 (94,4)	
Normalizacja hematologiczna			

Badanie (publikacja)	OBS	RAW	
		n (%)	N
ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020)	26 tyg.	16 (88,9)	18
	50 tyg.	17 (94,4)	

3.11.2. Parametry nefrologiczne

Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:

W trakcie trwania badania obserwowano poprawę parametrów nefrologicznych. Mediana wzrostu wartości eGFR wyniosła 80,0 (zakres: 0; 222,0) ml/min/1,73m² w tygodniu 26. i 90,0 (zakres: 10; 230) ml/min/1,73m² w tygodniu 50.

W momencie rozpoczęcia badania 6 chorych (28,6%) wymagało stosowania dializ. Po upływie 26 tygodni 5 chorych (83,3%) nie potrzebowało dializowania, w tygodniu 50. odsetek ten wyniósł 100%. Żaden z chorych, którzy nie wymagali dializowania w momencie rozpoczęcia badania, nie wymagał ich także w trakcie terapii rawulizumabem.

Poprawę stadium PChN (rozumianą jako zmianę na mniej ciężką kategorię od chwili rozpoczęcia badania do 26. tygodnia) odnotowano u 88,2% chorych, pozostałe 11,8% chorych nie zmieniło kategorii. W tygodniu 50. u wszystkich uczestników badania nastąpiła zmiana kategorii eGFR na mniej ciężką.

W 26. tygodniu badania (N=17):

- u 3 (17,6%) chorych nastąpiła poprawa o 5 stopni;
- u 7 (41,2%) chorych nastąpiła poprawa o 4 stopnie;
- u 2 (11,8%) chorych nastąpiła poprawa o 3 stopnie;
- u 2 (11,8%) chorych nastąpiła poprawa o 2 stopnie;
- u 1 (5,9%) chorego nastąpiła poprawa o 1 stopień;
- u 2 (11,8%) chorych nie zaobserwowano poprawy;

natomiast w 50. tygodniu badania (N=16):

- u 3 (18,8%) chorych nastąpiła poprawa o 5 stopni;
- u 7 (43,4%) chorych nastąpiła poprawa o 4 stopnie;
- u 2 (12,5%) chorych nastąpiła poprawa o 3 stopnie;
- u 2 (12,5%) chorych nastąpiła poprawa o 2 stopnie;

- u 2 (12,5%) chorego nastąpiła poprawa o 1 stopień.

Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem:

Żaden z 10 chorych leczonych uprzednio ekulizumabem nie wymagał stosowania dializ w momencie włączenia do badania, potrzeba taka nie pojawiła się też w trakcie terapii rawulizumabem.

Funkcjonowanie nerek (oceniane z wykorzystaniem współczynnika eGFR) pozostawało stabilne w trakcie trwania badania. Mediana wartości eGFR w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 99,8 ml/min/1,72m² (zakres: 54,0; 136,5), w 26. tygodniu wyniosła 93,5 ml/min/1,73m² (zakres: 40,0; 139,0), zaś w po roku od rozpoczęcia badania wynosiła 104 ml/min/1,73m².

W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN, 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

3.11.3. Zmiana jakości życia

W grupie chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem u 9 chorych w wieku powyżej 5 lat jakość życia oceniono za pomocą wersji pediatrycznej kwestionariusza FACIT-F. U wszystkich chorych zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (definiowaną jako zmianę wyniku o co najmniej 3 punkty) jakości życia zarówno w 26., jak i 50. tygodniu trwania badania, w porównaniu do wartości początkowej. Mediana wzrostu wyniku w skali FACIT-F wyniosła 10,0 (zakres: 4,0; 48,0) w tygodniu 26. i 9,0 (zakres: 3,0; 47,0) w tygodniu 50.

Wśród chorych leczonych wcześniej ekulizumabem wynik w skali FACIT-F pozostawał stabilny w trakcie trwania badania. Mediana wyniku w skali FACIT-F w momencie rozpoczęcia terapii RAW wynosiła 50,0 (zakres: 42,0; 50,0). Po 26 tygodniach mediana zmiany wyniku wyniosła 0,0 (zakres: -5,0; 3,0), natomiast po roku terapii RAW mediana zmiany wyniku wynosiła -1,0 (zakres: -7,0; 2,0).

3.12. Ocena skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu na podstawie zbalansowanych danych pochodzących z badań jednoramiennych (*dane od Wnioskodawcy*)

Przetstawione wyniki obejmują dane łączne (ang. *pooled*) pochodzące z badań ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C10-004, aHUS-C10-003 i aHUS-C08-002 dla ekulizumabu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 8.

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 13.

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 14.

[Redacted]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 15.

[Redacted]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 16.

[Redacted]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18.

[REDACTED]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19.

[REDACTED]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	

Tabela 29.

[Redacted text]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 33.

[Redacted]

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS	rawulizumab		ekulizumab		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.13. Ocena bezpieczeństwa RAW

Bezpieczeństwo terapii RAW zostało ocenione na podstawie wyników jednoramiennych badań ALXN1210-aHUS-311 (*Rondeau 2020*) oraz ALXN1210-aHUS-312 (*Ariceta 2020, Tanaka 2020*).

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.13.1. Zgony

W trakcie trwania badania ALXN1210-aHUS-311 odnotowano 4 zgony – każdy z nich został uznany za niezwiązany z leczeniem. W badaniu ALXN1210-aHUS-312 nie odnotowano zgonów.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	RAW	
		n (%)	N
Zgony			
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	26 tyg.	4 (6,9)*	58
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	50 tyg.	0 (0,0)	21
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Tanaka 2020</i>)	50 tyg.	0 (0,0)	10

*1 przypadek zakrzepicy tętnicy mózgowej – chory pierwotnie włączony do badania został z niego wykluczony po potwierdzeniu zespołu hemolityczno-mocznicowego wynikającego z obecności wytwarzającej toksynę typu Shiga enterokrwotocznej pałeczki okrężnicy (STEC-HUS). Jako przyczynę wystąpienia 3 pozostałych zgonów uznano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie mających związku z leczeniem (2 przypadki szoku septycznego oraz 1 przypadek krwotoku wewnątrzczaszkowego).

3.13.2. Działania niepożądane

W badaniu ALXN1210-aHUS-311 (*Rondeau 2020*) działania niepożądane ogółem odnotowano u 34,5% chorych stosujących RAW. U żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu.

W populacji pediatrycznej (badanie ALXN1210-aHUS-312) działania niepożądane ogółem wystąpiły u 100% chorych (zarówno wśród chorych nieleczonych uprzednio ekulizumabem, jak i u grupy, która wcześniej poddana była terapii ECU), nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	Działania niepożądane ogółem*	262,5 (4; 568)	20 (34,5)	58
	Działania niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0,0)	
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020</i>)	Działania niepożądane ogółem	50 tyg.	21 (100,0)	21
	Działania niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0,0)	
	Działania niepożądane ogółem	50 tyg.	10 (100,0)	10

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
			n (%)	N
ALXN1210-aHUS-312 (Tanaka2020)	Działania niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0,0)	

*głównie ból głowy, biegunka, wymioty

3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Rondeau 2020* u około 52% chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu odnotowano zaś u 5,2% chorych stosujących RAW.

W ramach poszczególnych kategorii, najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały nadciśnienie i zapalenie płuc (każde wystąpiło u 5,2% chorych).

W populacji pediatrycznej ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u:

- 66,7% chorych nieleczonych wcześniej EKU, 4,8% chorych przerwało leczenie z ich powodu;
- 10% chorych leczonych uprzednio EKU. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniósł 0%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	262,5 (4; 568)	30 (51,7)	58
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu		3 (5,2)*	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występujące przed rozpoczęciem leczenia**		1 (1,7)	
ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	50 tyg.	14 (66,7)	21
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu		1 (4,8)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
			n (%)	N
ALXN1210-aHUS-312 (Tanaka 2020)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	50 tyg.	1 (10,0)	10
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu		0 (0,0)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Zakażenie dróg moczowych	262,5 (4; 568)	2 (3,4)	58
	Wstrząs septyczny		2 (3,4)	
Zaburzenia naczyniowe				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Nadciśnienie	262,5 (4; 568)	3 (5,2)	58
	Złośliwe nadciśnienie		2 (3,4)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Zapalenie płuc	262,5 (4; 568)	3 (5,2)	58
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	aHUS	262,5 (4; 568)	2 (3,4)	58

*autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, krwotok wewnątrzczaszkowy i immunologiczna płamica małopłytkowa

**zakrzepica tętnicy mózgowej. Ten chory również został wykluczony zgodnie z protokołem ze względu na pozytywny wynik testu na obecność STEC, z wynikiem uzyskanym po podaniu pierwszej dawki. Ten chory nie został uwzględniony w analizie skuteczności

3.13.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu ALXN1210-aHUS-311 zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych stosujących RAW, przy czym w większości miały one łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły natomiast u 5,2% chorych.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących RAW najczęściej występował ból głowy (36% chorych), biegunka (31% chorych) i wymioty (26% chorych).

W badaniu ALXN1210-aHUS-312 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 100% chorych. Przeważająca część charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym stopniem nasilenia, u 1 (10,0%) chorego z grupy leczonej wcześniej EKU odnotowano zdarzenie niepożądane 3. stopnia. Wśród chorych nieleczonych wcześniej EKU najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były gorączka (47,6%), ból głowy (33,3%), zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (33,3%) i wymioty (33,3%). W grupie stosującej

uprzednio EKU do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono infekcje górnych dróg oddechowych (40,0%) oraz ból jamy ustnej i gardła (30,0%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	262,5 (4; 568)	58 (100,0)	58
		1. stopień		54 (93,1)	
		2. stopień		46 (79,3)	
		3. stopień		31 (53,4)	
		4. stopień		14 (24,1)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (zdarzenie niepożądane o 5. stopniu nasilenia)			3 (5,2)*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Zakażenie meningokokami		262,5 (4; 568)	0 (0,0)	58
	Zakażenie dróg moczowych			10 (17,2)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Hipokaliemia		262,5 (4; 568)	9 (15,5)	58
Zaburzenia układu nerwowego					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Ból głowy		262,5 (4; 568)	21 (36,2)	58
	Obrzęk obwodowy			9 (15,5)	
Zaburzenia naczyniowe					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Nadciśnienie		262,5 (4; 568)	13 (22,4)	58
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Duszność		262,5 (4; 568)	10 (17,2)	58
	Kaszel			10 (17,2)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Biegunka		262,5 (4; 568)	18 (31,0)	58
	Wymioty			15 (25,9)	
	Nudności			13 (22,4)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Ból stawów		262,5 (4; 568)	10 (17,2)	58
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [dni]	RAW	
			n (%)	N
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Gorączka	262,5 (4; 568)	10 (17,2)	58
Badania diagnostyczne				
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał**	262,5 (4; 568)	1 (1,7)	58

*2 z powodu wstrząsu septycznego i 1 z powodu krwotoku mózgowego

**u 1 chorego odnotowano wynik pozytywny na przejściowe nieneutralizujące przeciwciała przeciwko badanemu lekowi o niskim mianie; nie wykazano wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo lub farmakokinetykę / farmakodynamikę

3.14. Ocena bezpieczeństwa RAW vs EKU

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa dla terapii RAW (na podstawie wyników jednoramiennego badania ALXN1210-aHUS-311 – *Rondeau 2020* oraz ALXN1210-aHUS-312 – *Ariceta 2020* oraz *Tanaka 2020*) i dla komparatora tj. terapii EKU - na podstawie wyników jednoramiennych badań aHUS-C10-003 (*Greenbaum 2016*), aHUS-C10-004 (*Fakhouri 2016*), aHUS-C08-002 (*Badanie 1 Legendere 2013*) i aHUS-C08-003 (*Badanie 2 Legendere 2013*).

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.14.1. Zgony

W badaniu ALXN-aHUS-311 odnotowano 4 zgony – każdy z nich został uznany za niezwiązany z leczeniem. W trakcie trwania badania ALXN-aHUS-312 nie odnotowano zgonów. Dla porównania w badaniach w których chorzy otrzymywali EKU nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (badania aHUS-C10-003, aHUS-C10-004, aHUS-C08-002, aHUS-C08-003).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
Zgony					
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	RAW	Zgon	26 tyg.	4 (6,9)*	58
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020, Tanaka 2020</i>)			26 tyg.	0 (0,0)	16
aHUS-C08-002 (<i>Badanie 1 Legendre 2013</i>)	EKU		64 tyg.	0 (0,0)	17

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
aHUS-C08-003 (<i>Badanie 2 Legendre 2013</i>)			62 tyg.	0 (0,0)	20
aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>)			26 tyg.	0 (0,0)	22
aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>)			26 tyg.	0 (0,0)	41

*1 przypadek zakrzepicy tętnicy mózgowej – chory pierwotnie włączony do badania został z niego wykluczony po potwierdzeniu zespołu hemolityczno-mocznicowego wynikającego z obecności wytwarzającej toksynę typu Shiga enterokrwotocznej pałeczki okrężnicy (STEC-HUS). Jako przyczynę wystąpienia 3 pozostałych zgonów uznano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie mających związku z leczeniem (2 przypadki szoku septycznego oraz 1 przypadek krwotoku wewnątrzczaszkowego).

3.14.2. Działania niepożądane

W przypadku chorych stosujących RAW działania niepożądane ogółem odnotowano ogółem u około 35% chorych uczestniczących w badaniu ALXN1210-aHUS-311 oraz u 50% chorych biorących udział w badaniu ALXN1210-aHUS-312. Dla porównania w badaniach w których chorzy otrzymywali EKU częstość występowania działań niepożądanych ogółem wynosiła od 0,0% w badaniu aHUS-C10-003 (*Greenbaum 2016*) do około 71% w badaniu aHUS-C08-002 (*Badanie 1 Legendre 2013*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N
Działania niepożądane					
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	RAW		262,5 (4; 568) [dni]	20 (34,5)*	58
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2202, Tanaka 2020</i>)			183,0 (7; 186) [dni]	8 (50,0)	16
aHUS-C08-002 (<i>Badanie 1 Legendre 2013</i>)	EKU	Działania niepożądane ogółem	64 (b/d) [tyg.]	12 (70,6)**	17
aHUS-C08-003 (<i>Badanie 2 Legendre 2013</i>)			62 (b/d) [tyg.]	7 (35,0)***	20
aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>)			26 [tyg.]	0 (0,0)^	22

*głównie ból głowy, biegunka, wymioty

**w tym u 8 chorych zdarzenie wystąpiło do 26. tygodnia a u pozostałych 4 chorych do daty odcięcia danych

***w tym u 6 chorych zdarzenie wystąpiło do 26. tygodnia a u pozostałych 2 chorych do daty odcięcia danych

^przy czym u 8 chorych wystąpiły zdarzenia możliwe związane z leczeniem, a u 1 chorego zdarzenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem

3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

U chorych stosujących RAW ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u około 52% chorych w badaniu ALXN1210-aHUS-311 oraz u 50% chorych z badania ALXN1210-aHUS-312. Dla porównania w badaniach w których chorzy otrzymywali ECU częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła od 44% w badaniu aHUS-C10-004 (*Fakhouri 2016*) do 100,0% w badaniu aHUS-C08-002 (*Badanie 1 Legendre 2013*).

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u około 5 – 6% chorych otrzymujących RAW i u od około 2 do około 5% chorych stosujących ECU.

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, nadciśnienie i zapalenie płuc wystąpiło u około 5% chorych stosujących RAW. Dla porównania w przypadku chorych stosujących ECU nadciśnienie wystąpiło u od około 2 do około 9% chorych, a zapalenie płuc u około 2% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	RAW	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	262,5 (4; 568) [dni]	30 (51,7)	58
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2202, Tanaka 2020</i>)			183,0 (7; 186) [dni]	8 (50,0)	16
aHUS-C08-002 (<i>Badanie 1 Legendre 2013</i>)	EQU		64 (b/d) [tyg.]	17 (100,0)^	17
aHUS-C08-003 (<i>Badanie 2 Legendre 2013</i>)			62 (b/d) [tyg.]	10 (50,0)^	20
aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>)			26 [tyg.]	18 (43,9)#	41

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	13 (59,1)*	22
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	262,5 (4; 568) [dni]	3 (5,2)**	58
ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2202, Tanaka 2020)			183,0 (7; 186) [dni]	1 (6,3)	16
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	EKU		26 [tyg.]	1 (2,4)†	41
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	1 (4,5)###	22
Zaburzenia naczyniowe					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Nadciśnienie	262,5 (4; 568) [dni]	3 (5,2)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	1 (5,9)^^^	17
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	1 (2,4)	41
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	2 (9,1)	22
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Zapalenie płuc	262,5 (4; 568) [dni]	3 (5,2)	58
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	EKU		26 [tyg.]	1 (2,4)	41
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	aHUS	262,5 (4; 568) [dni]	2 (3,4)	58
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	EKU	HUS	26 [tyg.]	1 (2,4)	41

*w tym u 3 chorych wystąpiły zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia, u 7 chorych o umiarkowanym stopniu nasilenia a u 3 chorych o ciężkim stopniu nasilenia

**autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, krwotok wewnątrzczaszkowy i immunologiczna płamica małopłytkowa

^4 zdarzenia prawdopodobnie związane z leczeniem, 1 ze zdarzeń miało ciężki stopień nasilenia (nadciśnienie u chorego z nadciśnieniem w wywiadzie)

^^łącznie trzy ciężkie zdarzenia niepożądane, które były możliwe lub prawdopodobnie związane z lekiem (zapalenie otrzewnej, grypa i choroba żył)

^^^zdarzenie maksymalnie o ciężkim stopniu nasilenia

#w tym u 2 chorych wystąpiły zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia, u 4 chorych o umiarkowanym stopniu nasilenia a u 12 chorych o ciężkim stopniu nasilenia

†meningokokowe zapalenie opon mózgowych; nieznaną grupę serologiczną; doprowadziło do trwałego przerwania leczenia ekulizumabem w 98.dniu; chory był szczepiony, ale nie otrzymał długoterminowej profilaktyki antybiotykowej

###pobudzenie o umiarkowanym nasileniu; nie stwierdzono nieprawidłowości dopełniacza i nie wystąpiły powikłania TMA po 1 roku obserwacji

3.14.4. Zdarzenia niepożądane

U chorych stosujących RAW w ramach badania ALXN1210-aHUS-311, zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ogółem u wszystkich chorych, w badaniu ALXN1210-aHUS-312 dotyczyły one około 94% chorych. Dla porównania w badaniach w których chorzy otrzymywali EKU częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła od około 91% chorych w badaniu aHUS-C10-003 (*Greenbaum 2016*) do 100,0% w badaniu aHUS-C10-004 (*Fakhouri 2016*).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zakażenia meningokokami nie odnotowano u żadnego chorego zarówno w grupie RAW jak i u chorych stosujących EKU.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, u chorych stosujących RAW najczęściej występował ból głowy (36% chorych), biegunka (31%), wymioty (26% chorych) i nudności (22% chorych). Dla porównania u chorych stosujących EKU ból głowy odnotowano u od około 6% do 37% chorych, biegunkę u od około 6% do 32% chorych, wymioty u od około 12% do 27% chorych a nudności u 12% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 46.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane							
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	RAW	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	262,5 (4; 568) [dni]	58 (100,0)	58	
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2202, Tanaka 2020</i>)				183,0 (7; 186) [dni]	15 (93,8)	16	
aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>)	EKU			26 [tyg.]	41 (100,0)	41	
aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>)				26 [tyg.]	20 (90,9) [#]	22	
ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>)	RAW		3.stopień	262,5 (4; 568) [dni]	31 (53,4)	58	
			4.stopień		14 (24,1)		
ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2202, Tanaka 2020</i>)			EKU	3.stopień	183,0 (7; 186) [dni]	3 (18,8)	16
				4.stopień		1 (6,3)	
aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>)	EKU	Ciężki stopień	26 [tyg.]	3 (13,6) ^{##}	22		

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Zakażenie meningokokami	262,5 (4; 568) [dni]	0 (0,0)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	0 (0,0)	17
aHUS-C08-003 (Badanie 2 Legendre 2013)			62 (b/d) [tyg.]	0 (0,0)	20
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	0 (0,0)	22
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Zakażenie dróg moczowych	262,5 (4; 568) [dni]	10 (17,2)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	1 (5,9)^	17
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	6 (14,6)	41
Zaburzenia układu nerwowego					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Ból głowy	262,5 (4; 568) [dni]	21 (36,2)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	1 (5,9)^	17
aHUS-C08-003 (Badanie 2 Legendre 2013)			62 (b/d) [tyg.]	2 (10,0)^	20
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	15 (36,6)	41
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Obrzęk obwodowy	262,5 (4; 568) [dni]	9 (15,5)	58
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	EKU		26 [tyg.]	9 (22,0)	41
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Kaszel	262,5 (4; 568) [dni]	10 (17,2)	58
aHUS-C08-003 (Badanie 2 Legendre 2013)	EKU		62 (b/d) [tyg.]	1 (5,0)^	20
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	8 (19,5)	41
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	8 (36,4)	22
Zaburzenia żołądka i jelit					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Biegunka	262,5 (4; 568) [dni]	18 (31,0)	58

Badanie (publikacja)	Opcja terapeutyczna	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	n (%)	N
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	1 (5,9)^	17
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	12 (29,3)	41
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	7 (31,8)	22
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Wymioty	262,5 (4; 568) [dni]	15 (25,9)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	2 (11,8)^	17
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)	EKU		26 [tyg.]	6 (27,3)	22
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Nudności	262,5 (4; 568) [dni]	13 (22,4)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	2 (11,8)^	17
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Ból stawów	262,5 (4; 568) [dni]	10 (17,2)	58
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)	EKU		26 [tyg.]	5 (12,2)	41
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	RAW	Gorączka	262,5 (4; 568) [dni]	10 (17,2)	58
aHUS-C08-002 (Badanie 1 Legendre 2013)	EKU		64 (b/d) [tyg.]	1 (5,9)^	17
aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016)			26 [tyg.]	7 (17,1)	41
aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)			26 [tyg.]	11 (50,0)	22

^maksymalnie łagodny stopień nasilenia

^^maksymalnie umiarkowany stopień nasilenia (u 1 chorego)

#większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

##występujące u 2 chorych w wieku od 1 miesiąca do <23 miesięcy i u 1 chorego w wieku od 5 do <12 lat: niewydolność szpiku kostnego, złamanie nadgarstka i ostra niewydolność oddechowa. Niewydolność szpiku kostnego rozpoznano po tym, jak wyniki laboratoryjne wykazały niedokrwistość, trombocytopenię, łagodną hemolizę i małą liczbę białych krwinek. Stopień nasilenia niedokrwistości i związanej z nią neutropenii i trombocytopenii przypisano zarówno aHUS, jak i skutkom infekcji wirusowej. Badacz opisał niewydolność szpiku kostnego jako indukowaną przez wirusy supresję szpiku kostnego; Chory był zakażony wirusem paragrypy typu 3 w tym samym okresie. Nie wykonano biopsji szpiku kostnego. Chory był leczony koncentratem krwinek czerwonych i wyzdrowiał. Zdarzenie ostrej niewydolności oddechowej miało miejsce u chorego u którego występowało krztuszenie się i wymioty, po którym nastąpiło nagle wystąpienie niewydolności oddechowej wymagającej intubacji. Obaj chorzy

wyzdrowieli i kontynuowali stosowanie badanego leku; żadne z TEAE o ciężkim stopniu nasilenia nie zostało ocenione jako związane z ekulizumabem

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Według danych przedstawionych w dokumencie *Summary of risk management plan for Ultomiris®* (ravulizumab) [EMA 2019], do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Ultomiris® należą:

- zakażenia meningokokowe.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2019*:

- ciężką hemolizę po przerwaniu leczenia u chorych na napadową nocną hemoglobinurię (PNH);
- ciężkie powikłania wynikające z mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) po przerwaniu leczenia u chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS);
- immunogenność leku;
- ciężkie zakażenia;
- nowotwory i nieprawidłowości hematologiczne u chorych na PNH.

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Ultomiris®*;
- dokumentu *FDA 2019*;
- danych ze strony internetowej *ADRReports*;
- danych ze strony internetowej *WHO UMC*.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Ciężkie zakażenie meningokokowe

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

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

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień chorych z PNH i aHUS zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u chorych 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 chorych pod kątem objawów chorobowych.

Chorzy 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 chorym z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego chorzy mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

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

Reakcje na infuzję

Podanie rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W badaniach klinicznych z udziałem chorych z PNH i aHUS u 4 z 296 chorych z PNH i 4 z 89 chorych 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 chorych z PNH

Jeśli chory z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (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 wzrodu. Każdego chorego przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Przerwanie leczenia u chorych z aHUS

Brak jest danych dotyczących swoiście przerwania leczenia rawulizumabem. W długoterminowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym przerwanie leczenia inhibitorem białka dopełniacza C5 (ekulizumabem) skutkowało 13,5-krotnie wyższą częstością nawrotów TMA i wiązało się z trendem w kierunku zmniejszonej czynności nerek w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie.

Jeśli u chorych konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy ich na bieżąco dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec.

Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów:

1. Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch z następujących wyników badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub maksymalną liczbą płytek krwi podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie aktywności LDH w surowicy o co najmniej 25%

w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem (wyniki należy potwierdzić drugim pomiarem).

Lub: 2. Dowolny z następujących objawów TMA: zmiana stanu psychicznego lub drgawki bądź inne pozanerkowe objawy TMA, w tym nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, zapalenie osierdzia, objawy ze strony układu pokarmowego/biegunka lub zakrzepica.

Jeśli powikłania w postaci TMA wystąpią po przerwaniu leczenia rawulizumabem, należy rozważyć wznowienie leczenia rawulizumabem, zaczynając od dawki nasycającej, a następnie stosując dawki podtrzymujące.

Zawartość sodu

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

3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych u chorych z PNH i aHUS.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji narządów i układów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 47.
Działania niepożądane

	RAW	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła (J06)	Bardzo często
	Zakażenie meningokokowe*	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (R51)	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (K59.1), nudności (R11)	Bardzo często
	Ból brzucha, wymioty, niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, kurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka (R50), zmęczenie (R53)	Bardzo często
	Choroba grypopodobna, osłabienie	Często
	Dreszcze	Niezbyt często

*Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe” i „posocznica meningokokowa”

3.16.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u 3 z 261 chorych z PNH wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej w czasie leczenia rawulizumabem, przy czym wszystkie 3 osoby były wcześniej zaszczepione. Wszystkie 3 przypadki ustąpiły w czasie kontynuacji leczenia rawulizumabem. W badaniach u chorych z aHUS nie zaobserwowano zakażeń meningokokowych wśród 89 pacjentów otrzymujących leczenie rawulizumabem. Zakażenia meningokokowe u chorych leczonych rawulizumabem miały postać posocznicy meningokokowej. Chorego należy poinformować o objawach

przedmiotowych i podmiotowych posocznicy meningokokowej, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Immunogenność

Leczenie z zastosowaniem dowolnego białka terapeutycznego może wywołać odpowiedź immunologiczną. W badaniach chorych z PNH (N = 261) i aHUS (N = 89) stwierdzono tylko 2 (0,57%) przypadki występowania przeciwciał przeciwlekowych w czasie leczenia rawulizumabem.

Wystąpienie tych przeciwciał przeciwlekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży ze stwierdzonym aHUS (w wieku od 10 miesięcy do poniżej 18 lat) zakwalifikowanych do badania *ALXN1210-aHUS-312* profil bezpieczeństwa rawulizumabu wydawał się podobny do obserwowanego u dorosłych chorych z aHUS. Profil bezpieczeństwa w różnych podgrupach wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się podobny. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u chorych w wieku poniżej 2 lat są ograniczone do czterech chorych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży była gorączka. Nie określono bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu u dzieci z PNH w wieku od 0 do < 18 lat. Dane nie są dostępne.

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *FDA* 2019

3.16.2.1. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężkie zakażenia meningokokami

Ryzyko i zapobieganie

U chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® występowały zagrażające życiu zakażenia meningokokowe. Stosowanie leku Ultomiris® zwiększa podatność chorego na ciężkie zakażenia meningokokowe (posocznica i / lub zapalenie opon mózgowych). Może wystąpić choroba meningokokowa wywołana przez jakąkolwiek serogrupę.

Należy szczepić na chorobę meningokokową zgodnie z najnowszymi zaleceniami Komitetu Doradczego ds. Praktyk Szczepień (ACIP) chorych z niedoborami dopełniacza. Ponownie należy zaszczepić chorych zgodnie z zaleceniami ACIP biorąc pod uwagę czas trwania terapii lekiem Ultomiris®.

Należy uodpornić chorych, którzy nie byli szczepieni przeciwko meningokokom, co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki leku Ultomiris®. Jeśli wskazana jest pilna terapia produktem leczniczym Ultomiris® u niezaszczepionego chorego, należy jak najszybciej podać szczepionkę meningokokową i zapewnić 2-tygodniową profilaktykę lekami przeciwbakteryjnymi.

W badaniach klinicznych 59 chorych z PNH leczono produktem leczniczym Ultomiris® przez mniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciwko meningokokom. Wszyscy ci chorzy otrzymywali antybiotyki w profilaktyce zakażenia meningokokami przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom. Korzyści i zagrożenia związane z profilaktyką antybiotykową w zapobieganiu zakażeń meningokokowych u chorych otrzymujących lek Ultomiris® nie zostały ustalone.

Szczepienie zmniejsza, ale nie eliminuje ryzyka zakażeń meningokokowych. W badaniach klinicznych PNH u 3 z 261 chorych z PNH wystąpiły poważne zakażenia meningokokowe / posocznica podczas leczenia produktem leczniczym Ultomiris®; wszyscy chorzy zostali zaszczepieni. Tych 3 chorych wyzdrowiało podczas kontynuacji leczenia lekiem Ultomiris®.

Należy dokładnie obserwować chorych pod kątem wczesnych oznak i objawów zakażenia meningokokami i niezwłocznie ocenić chorych, jeśli podejrzewa się zakażenie. Należy poinformować chorych o tych objawach i krokach, które należy podjąć w celu natychmiastowej pomocy medycznej. Infekcja meningokokami może szybko zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznana i leczona. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Ultomiris® u chorych, którzy są w trakcie leczenia ciężkiego zakażenia meningokokami.

REMS

Ze względu na ryzyko infekcji meningokokowych produkt leczniczy Ultomiris® jest dostępny tylko w ramach ograniczonego programu w ramach Strategii oceny i łagodzenia ryzyka (REMS). W ramach REMS lekarze przepisujący muszą zapisać się do programu. Lekarze muszą poinformować chorych o ryzyku zakażenia meningokokowego / posocznicy, dostarczyć chorym materiały edukacyjne REMS i zapewnić, że chorzy są zaszczepieni szczepionkami meningokokowymi.

Inne zakażenia

Produkt leczniczy Ultomiris® blokuje aktywację układu dopełniacza. W związku z tym chorzy mogą mieć zwiększoną podatność na zakażenia bakteriami otoczkowymi, zwłaszcza zakażenia wywoływane przez *Neisseria meningitidis*, ale także *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i, w mniejszym stopniu *Neisseria gonorrhoeae*. Dzieci leczone lekiem Ultomiris® mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu b (*Hib*). Należy podawać szczepionki w celu zapobiegania zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typ b (*Hib*) zgodnie z wytycznymi ACIP. Jeśli terapia produktem leczniczym Ultomiris® jest podawana chorym z czynnymi infekcjami ogólnoustrojowymi, należy uważnie obserwować, czy nie występują oznaki i objawy nasilającego się zakażenia.

Monitorowanie objawów chorobowych przerwaniu leczenia lekiem Ultomiris®

Przerwanie leczenia z powodu PNH

Po przerwaniu leczenia lekiem Ultomiris® należy uważnie obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, zidentyfikowane przez podwyższony poziom LDH wraz z nagłym zmniejszeniem wielkości klonów PNH lub hemoglobiny lub ponowne pojawienie się objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność (duszność), poważne naczyniowe zdarzenia niepożądane (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji. Należy obserwować każdego chorego, który przerywa leczenie lekiem Ultomiris® przez co najmniej 16 tygodni, aby wykryć hemolizę i inne reakcje. Jeśli oznaki i objawy hemolizy występują po przerwaniu leczenia, w tym podwyższone stężenie LDH, należy rozważyć wznowienie leczenia lekiem Ultomiris®.

Przerwanie leczenia z powodu aHUS

Leczenie aHUS lekiem Ultomiris® powinno trwać minimum 6 miesięcy. Ze względu na niejednorodny charakter aHUS i specyficzne dla chorego czynniki ryzyka, czas trwania leczenia powyżej pierwszych 6 miesięcy powinien być dostosowany indywidualnie. Brak jest szczegółowych danych dotyczących przerwania leczenia produktem leczniczym Ultomiris®. Po przerwaniu leczenia lekiem Ultomiris® chorych należy obserwować pod kątem objawów klinicznych i laboratoryjnych objawów powikłań TMA przez co najmniej 12 miesięcy.

Powikłania TMA po przerwaniu leczenia można zidentyfikować, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z poniższych objawów:

- objawy kliniczne TMA obejmują zmiany stanu psychicznego, drgawki, dusznicę bolesną, duszność, zakrzepicę lub podwyższenie ciśnienia krwi;
- co najmniej dwa z następujących objawów laboratoryjnych obserwowane jednocześnie, a wyniki powinny zostać potwierdzone drugim pomiarem w odstępie 28 dni żadnej bez przerwy
 - zmniejszenie liczby płytek krwi o 25% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową lub szczytową liczbą płytek krwi podczas leczenia lekiem Ultomiris®;
 - wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 25% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową lub do wartości nadir podczas leczenia lekiem Ultomiris®;
 - wzrost LDH w surowicy o 25% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową lub do wartości nadir podczas leczenia lekiem Ultomiris®.

Jeśli po przerwaniu leczenia lekiem Ultomiris® wystąpią powikłania związane z TMA, należy rozważyć wznowienie leczenia lekiem Ultomiris® lub zastosowanie odpowiednich środków wspomagających narządy.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Nie określono wpływu odstawienia leków przeciwzakrzepowych w trakcie leczenia lekiem Ultomiris®. Dlatego leczenie lekiem Ultomiris® nie powinno zmieniać leczenia przeciwzakrzepowego.

Reakcje związane z infuzją

Podanie leku Ultomiris® może spowodować reakcje związane z infuzją. W badaniach klinicznych u 5 z 296 chorych leczonych lekiem Ultomiris® wystąpiły reakcje związane z infuzją (ból w dole pleców, spadek ciśnienia krwi, ból związany z infuzją, podwyższenie ciśnienia krwi i dyskomfort) podczas stosowania leku Ultomiris®. Reakcje te nie wymagały przerwania

leczenia. Należy przerwać infuzję lekiem Ultomiris® i zastosować odpowiednie postępowanie wspomagające, jeśli wystąpią objawy niestabilności sercowo-naczyniowej lub niewydolności oddechowej.

3.16.2.2. Działania niepożądane

Ponieważ badania kliniczne są prowadzone w bardzo różnych warunkach, częstości działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównać ze wskaźnikami w badaniach klinicznych innego leku i mogą nie odzwierciedlać częstości obserwowanych w praktyce.

PNH

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję 441 dorosłych chorych z PNH w badaniach III fazy, którzy otrzymali lek Ultomiris® (n = 222) lub ekulizumab (n = 219) w zalecanych schematach dawkowania, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 6 miesięcy dla leku Ultomiris® i 6 miesięcy dla ekulizumabu. Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 10\%$) dla leku Ultomiris® obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych i bóle głowy. W tabeli poniżej opisano działania niepożądane, które występowały z częstością co najmniej 5% wśród chorych leczonych lekiem Ultomiris® w badaniach PNH.

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 15 (6,8%) chorych z PNH otrzymujących lek Ultomiris®. Obejmowały one hipertermię i gorączkę. Nie zgłoszono żadnego ciężkiego działania niepożądanego u więcej niż 1 chorego leczonego lekiem Ultomiris®. Zidentyfikowano jeden śmiertelny przypadek posocznicy u chorego leczonego lekiem Ultomiris®.

Tabela 48.

Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ chorych leczonych lekiem Ultomiris® nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza i chorych z PNH leczonych ekulizumabem

Działanie niepożądane		Liczba chorych	
		Lek Ultomiris® N=222	EKU N=219
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	19 (8,6)	12 (5,5)
	Nudności	19 (8,6)	19 (8,7)
	Ból brzucha	13 (5,9)	16 (7,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	15 (6,8)	18 (8,2)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	86 (38,7)	86 (39,3)

Działanie niepożądane		Liczba chorych	
		Lek Ultomiris® N=222	EKU N=219
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	14 (6,3)	11 (5,0)
	Ból stawów	11 (5,0)	12 (5,5)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	71 (32,0)	57 (26,0)
	Zawroty głowy	12 (5,4)	14 (6,4)

*obejmuje zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych, wyciek z nosa, zapalenie gardła i zapalenie górnych dróg oddechowych

aHUS

Dane opisane poniżej odzwierciedlają narażenie 58 dorosłych i 16 chorych pediatrycznych z aHUS w jednoramiennych badaniach klinicznych. Chorzy otrzymywali lek Ultomiris® w zalecanej dawce i według schematu. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane u $\geq 20\%$ pacjentów leczonych lekiem Ultomiris® obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunkę, nudności, wymioty, bóle głowy, nadciśnienie i gorączkę. Tabele poniżej opisują działania niepożądane, które wystąpiły z częstością 10% lub więcej wśród chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® w badaniach aHUS. Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 42 (57%) chorych z aHUS. Najczęstszymi zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u więcej niż 2 chorych (2,7%) leczonych lekiem Ultomiris® były nadciśnienie, zapalenie płuc i ból brzucha. Czterech chorych zmarło podczas badania ALXN1210-aHUS-311. Przyczyną zgonu była posocznica u dwóch chorych i krwotok śródczaszkowy u jednego chorego. Czwarty chory, który został wykluczony z badania po rozpoznaniu STEC-HUS, zmarł przed leczeniem z powodu zakrzepicy tętnic mózgowych.

Tabela 49.

Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z aHUS leczonych lekiem Ultomiris® w badaniu ALXN1210-aHUS-311

Działanie niepożądane		ALXN1210-aHUS-311 N=58	
		Wszystkie stopnie nasilenia*** N=53	≥ 3 . stopień N=14
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	8 (13,8)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	18 (31,0)	2 (3,4)
	Nudności	15 (25,9)	2 (3,4)
	Wymioty	15 (25,9)	2 (3,4)
	Zaparcia	8 (13,8)	1 (1,7)
	Ból brzucha	7 (12,1)	1 (1,7)

Działanie niepożądane		ALXN1210-aHUS-311 N=58	
		Wszystkie stopnie nasilenia*** N=53	≥ 3 . stopień N=14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	11 (19,0)	1 (1,7)
	Obrzęk obwodowy	10 (17,2)	0 (0,0)
	Zmęczenie	8 (13,8)	0 (0,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	15 (25,9)	0 (0,0)
	Zakażenie dróg moczowych	10 (17,2)	5 (8,6)
	Zakażenie żołądka i jelit	8 (13,8)	2 (3,4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	6 (10,3)	1 (1,7)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	13 (22,4)	0 (0,0)
	Ból pleców	7 (12,1)	1 (1,7)
	Skurcze mięśni	6 (10,3)	0 (0,0)
	Ból kończyn	6 (10,3)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	23 (39,7)	1 (1,7)
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	8 (13,8)	1 (1,7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	10 (17,2)	0 (0,0)
	Duszność	10 (17,2)	1 (1,7)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	6 (10,3)	0 (0,0)
	Sucha skóra	6 (10,3)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	14 (24,1)	7 (12,1)

*obejmuje zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie rinowirusem, wirusowe zapalenie gardła, wyciek z nosa i ból jamy ustnej i gardła

**obejmuje zapalenie żołądka i jelit, zakażenie przewodu pokarmowego, zakaźne zapalenie jelit, zakaźne zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit.

***według CTCAE v5.0.

Klinicznie istotne działania niepożądane występujące u $<10\%$ chorych obejmują wirusowe zapalenie migdałków.

Tabela 50.

Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z aHUS leczonych lekiem Ultomiris® w badaniu ALXN1210-aHUS-312

Działanie niepożądane		ALXN1210-aHUS-312 N=16	
		Wszystkie stopnie nasilenia*** N=16	≥ 3 . stopień N=6
	Niedokrwistość	2 (12,5)	1 (6,3)

Działanie niepożądane		ALXN1210-aHUS-312 N=16	
		Wszystkie stopnie nasilenia*** N=16	≥ 3 . stopień N=6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia	2 (12,5)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	6 (37,5)	0 (0,0)
	Zaparcia	4 (25,0)	0 (0,0)
	Wymioty	4 (25,0)	1 (6,3)
	Ból brzucha	3 (18,8)	0 (0,0)
	Nudności	2 (12,5)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	8 (50,0)	0 (0,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	7 (43,8)	1 (6,3)
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	2 (12,5)	2 (12,5)
	Zapalenie płuc	2 (12,5)	1 (6,3)
	Zapalenie migdałków	2 (12,5)	0 (0,0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kontuzja	3 (18,8)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne	Obniżony poziom witaminy D	3 (18,8)	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszy apetyt	2 (12,5)	0 (0,0)
	Niedobór żelaza	2 (12,5)	0 (0,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	3 (18,8)	0 (0,0)
	Ból kończyn	2 (12,5)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	5 (31,3)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	3 (18,8)	0 (0,0)
	Duszność	2 (12,5)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	3 (18,8)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	4 (25,0)	1 (6,3)
	Niedociśnienie	2 (12,5)	0 (0,0)

*obejmuje zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie rinowirusem, wirusowe zapalenie gardła, wyciek z nosa i ból jamy ustnej i gardła

**według CTCAE v5.0.

Klinicznie istotne działania niepożądane występujące u <10% chorych obejmują zakażenie wirusowe.

Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z aHUS od urodzenia do 16 r.ż. leczonych lekiem Ultomiris® w badaniu ALXN1210-aHUS-312

Działanie niepożądane		ALXN1210-aHUS-312			
		Wiek 0 do <2 N=2	Wiek 2 do <12 N=12	Wiek 12-16 N=1	Ogółem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	1 (50,0)	3 (25,0)	1 (100,0)	5 (33,3)
	Zaparcia	0 (0,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (26,7)
	Wymioty	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (20,0)
	Ból brzucha	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	1 (50,0)	5 (41,7)	1 (100,0)	7 (46,7)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	1 (50,0)	6 (50,0)	0 (0,0)	7 (46,7)
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
	Zapalenie migdałków	1 (50,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (13,3)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kontuzja	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
Badania diagnostyczne	Obniżony poziom witaminy D	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (100,0)	3 (20,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszy apetyt	1 (50,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (13,3)
	Niedobór żelaza	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	1 (50,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (13,3)
	Ból kończyn	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	0 (0,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (26,7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (20,0)
	Duszność	1 (50,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (13,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	1 (50,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	3 (20,0)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	1 (50,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	4 (26,7)
	Niedociśnienie	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (13,3)

*obejmuje zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie rinowirusem, wirusowe zapalenie gardła, wyciek z nosa i ból jamy ustnej i gardła

Klinicznie istotne działania niepożądane u <10% chorych obejmują zakażenie wirusowe.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. Wykrywanie powstawania przeciwciał w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości testu. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) w teście może mieć wpływ kilka czynników, w tym metodologia testu, postępowanie z próbkami, czas pobierania próbek, stosowane jednocześnie leki i choroba podstawowa. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał w innych badaniach lub z innymi produktami rawulizumabu może być mylące.

Immunogenność RAW oceniano za pomocą enzymatycznego testu immunosorpcyjnego (ELISA) do wykrywania wiążących przeciwciał przeciwko RAW. U chorych, których surowice dały wynik pozytywny w przesiewowym teście immunologicznym, przeprowadzono biologiczny test *in vitro* w celu wykrycia przeciwciał neutralizujących.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko RAW pojawiające się w trakcie leczenia wykryto u 1 z 206 (0,5%) chorych z PNH i 1 z 71 (1,4%) chorych z aHUS. Wykazano brak widocznej korelacji rozwoju przeciwciał ze zmienionym profilem farmakokinetycznym, odpowiedzią kliniczną, lub zdarzeniami niepożądanymi.

3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

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

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 29 sierpnia 2020 r.

Tabela 51.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	54
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia układu nerwowego	24
Zaburzenia w obrębie oka	3
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia naczyniowe	8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	52
Badania diagnostyczne	45
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	12
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	8
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0

U chorych leczonych RAW najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia

w wynikach badań diagnostycznych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego.

3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

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

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

Tabela 52.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	83
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	67
Zaburzenia układu immunologicznego	12
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Zaburzenia psychiczne	23
Zaburzenia układu nerwowego	155
Zaburzenia w obrębie oka	12
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	8
Zaburzenia naczyniowe	29
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	62
Zaburzenia żołądka i jelit	97
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	38
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	81

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	27
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	260
Badania diagnostyczne	161
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	65
Uwarunkowania społeczne	3
Procedury medyczne i chirurgiczne	45
Kwestie związane z produktem	2

U chorych leczonych RAW najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

4. Ograniczenia

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

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RAW i ECU lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych, skorzystano jednak z zestawienia danych zbalansowanych przy wykorzystaniu metody „propensity scoring”. Wykorzystanie tej metody pozwala na wiarygodne wnioskowanie na temat różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami przy braku badań z grupą kontrolną;

- odnaleziono jedynie badania prospektywne, jednoramiennie dla RAW i komparatora, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność, jednak w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane;
- w badaniach włączonych do analizy nie zastosowano zaślepienia (badania otwarte);
- liczebność grupy badanej w badaniach przedstawionych w publikacji *Legendre 2013* i *Greenbaum 2016* była niewielka (od 17 do 22 chorych);
- w przypadku badania *ALXN1210-aHUS-311*, istnieje możliwość, że niektórzy chorzy mieli TMA, które nie było wynikiem rozregulowania układu dopełniacza. Jednak w momencie prezentacji spełniali oni kryteria włączenia do badania w oparciu o dostępne wówczas informacje;
- główny punkt końcowy w ramach oceny skuteczności w badaniu *ALXN1210-aHUS-311* wymagał spełnienia kilku kryteriów w ciągu 28 dni, więc żaden chory przerywający badanie w ciągu 28 dni od włączenia nie mógł osiągnąć tego punktu końcowego.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rawulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Zastosowanie danych zbalansowanych przy użyciu metody „propensity scoring” pozwoliło na ocenę różnic w skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu w populacji docelowej. W przypadku analizy bezpieczeństwa porównywanych interwencji nie dysponowano danymi zbalansowanymi, dlatego przedstawiono jedynie dane liczbowe dla RAW i ECU.

Ocena skuteczności

Skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS oceniano na podstawie dwóch badań jednoramiennych, dotyczących populacji dorosłej oraz pediatrycznej. W obu leczenie rawulizumabem doprowadziło do szybkiej i trwałej inhibicji końcowego etapu aktywacji układu

dopełniacza, co poskutkowało zatrzymaniem postępu mikroangiopatii zakrzepowej spowodowanej atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

W populacji chorych dorosłych całkowitą odpowiedź TMA świadczącą o jednoczesnej normalizacji liczby płytek krwi, stężenia LDH i kreatyniny w osoczu osiągnęła ponad połowa badanych. U 84% chorych wystąpił powrót do właściwej liczby płytek krwi, u 77% odnotowano normalizację stężenia LDH, natomiast co najmniej 25% spadek stężenia kreatyniny wystąpił u 59% uczestników badania. Rawulizumab wpłynął także na poprawę funkcjonowania nerek – poprawę stadium eGFR obserwowano u 68% chorych, a średni wzrost szacowanej wartości filtracji kłębuszkowej wyniósł 29 m/min/1,73 m³. W związku z poprawą stanu zdrowia, chorzy odczuli poprawę jakości życia związanej ze zmęczeniem wywołanym chorobą – u 84% badanych wystąpił 3-punktowy wzrost wyniku w skali FACIT.

Rawulizumab wykazał także wysoką skuteczność w populacji pediatrycznej. W podgrupie chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza (EKU) całkowitą odpowiedź TMA obserwowano u 77,8% i 94,4% chorych, odpowiednio w 26. i 50. tygodniu badania. Po 50 tygodniach leczenia rawulizumabem 17/18 chorych osiągnęło normalizację liczby płytek krwi, stężenia LDH, normalizację hematologiczną oraz co najmniej 25% poprawę stężenia kreatyniny. Obserwowano także poprawę funkcji nefrologicznych. W tygodniu 26. 88,2% chorych mogło być zakwalifikowanych do mniej ciężkiej kategorii Przewlekłej Choroby Nerek, pozostali chorzy nie zmienili kategorii w porównaniu do stanu wyjściowego. W tygodniu 50. 100% chorych kwalifikowało się do mniej zaawansowanej kategorii PChN. W momencie rozpoczęcia badania 33% chorych wymagało stosowania dializ, po upływie 50 tygodni leczenia rawulizumabem odsetek ten spadł do 0%. Żaden z chorych, który nie wymagał dializowania w momencie rozpoczęcia badania, nie wymagał go także w trakcie 50 tygodni obserwacji. U 9 chorych była możliwa ocena jakości życia – u wszystkich odnotowano klinicznie istotną poprawę.

W podgrupie populacji pediatrycznej leczonej uprzednio ekulizumabem wykazano, że zmiana terapii na rawulizumab pozwala na podtrzymanie efektów zdrowotnych uzyskanych w trakcie leczenia EKU. Zarówno funkcje nerek, jak i parametry hematologiczne były stabilne u chorych, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na rawulizumab podawany co 4 bądź 8 tygodni. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się na niezmiennym poziomie zarówno w fazie pierwszej badania (do 26. tygodnia), jak i w okresie przedłużonym.

Podsumowując, rawulizumab wykazał klinicznie istotną skuteczność w kontrolowaniu przebiegu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, zarówno wśród chorych

dorosłych, jak i w populacji pediatrycznej (obejmującej dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg).

Analiza skuteczności na podstawie danych zbalansowanych

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa analizowanej interwencji przeprowadzono zestawiając dane pochodzące z badań nad rawulizumabem z analogicznymi danymi dotyczącymi ekulizumabu. Ze względu na brak możliwości oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami porównano jedynie wartości liczbowe.

W badaniach dotyczących RAW odnotowano ogółem 4 zgony, żaden z nich nie został uznany za powiązany ze stosowanym leczeniem. W badaniach dotyczących ECU nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Działania niepożądane dotyczyły około 35% chorych leczonych rawulizumabem. W przypadku terapii ekulizumabem odsetek ten wahał się od 0% do około 71%.

52% chorych stosujących RAW doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, w przypadku ECU odsetek wynosił od 44% do 100%. Wśród chorych leczonych rawulizumabem najczęściej odnotowywano nadciśnienie (5% chorych) i zapalenie płuc (5% chorych). Wśród badanych przyjmujących ekulizumab wartości te wynosiły odpowiednio 2-9% i około 2%.

Zdarzenia niepożądane ogółem dotyczyły 100% chorych z grupy RAW. W przypadku grup EKU częstość ich występowania wynosiła od 91% do 100%. Najczęściej występowały:

- ból głowy – 36% (RAW) vs 6-37% (EKU);
- biegunka – 31% (RAW) vs 6-32% (EKU);
- wymioty – 26% (RAW) vs 12-27% (EKU);
- nudności – 22% (RAW) vs 12% (EKU).

U żadnego chorego, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia, nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokami.

Profil bezpieczeństwa rawulizumabu i ekulizumabu można uznać za zbliżony.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Według danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz informacji pochodzących z publikacji FDA, najczęściej występujące działania niepożądane wywoływane przez rawulizumab to biegunka, nudności, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy. Działan tych doświadcza około 20% chorych leczonych rawulizumabem. Natomiast dane zabrane przez organizacje zajmujące się gromadzeniem informacji na temat działań niepożądanych leków, rawulizumab najczęściej odpowiedzialny jest za występowanie zaburzeń z kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Jako najpoważniejsze zagrożenie związane ze stosowaniem rawulizumabu wskazano możliwość wystąpienia zakażenia meningokokowego.

Wnioski

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

Rawulizumab i ekulizumab cechują się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych i dzieci o masie ciała

wynoszącej co najmniej 10 kg. W tej sytuacji warto zwrócić uwagę na znaczącą różnicę w czasie półtrwania obu leków, przekładającą się bezpośrednio na częstość podań preparatu w okresie podtrzymującym leczenia. Ekulizumab wymaga infuzji w odstępach 2 tygodniowych, co, poza niewątpliwymi korzyściami związanymi z możliwością kontroli choroby, stanowi utrudnienie w codziennym funkcjonowaniu chorego. Rawulizumab w okresie podtrzymującym podawany jest co 8 tygodni (poza dziećmi o masie ciała pomiędzy 10 a 20 kg – w tej populacji infuzje wykonywane są co 4 tygodnie). Czterokrotne (dwukrotne w przypadku najłżejszych chorych) wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi infuzjami pozwala chorym na większe uniezależnienie się od rytmu podań, zmniejsza ryzyko powikłań związanych z częstymi wkłuciami żylnymi, ogranicza ryzyko wystąpienia zakażeń oraz redukuje ból towarzyszący podaniu leku. Rzadsze podania oznaczają także mniejsze obciążenie dla pracowników służby zdrowia, których obecność jest niezbędna podczas podawania leku.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rawulizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

6. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego raportu potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu w terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych, młodzieży oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg.

Dokonano analizy skuteczności rawulizumabu na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak osiągnięcie odpowiedzi cTMA, normalizacja liczby płytek krwi, normalizacja stężenia LDH, poprawa stężenia kreatyniny w osoczu, zmiana stadium

przewlekłej choroby nerek, poprawa wyniku eGFR, ocena jakości życia chorych. Przeprowadzono także ocenę bezpieczeństwa rawulizumabu.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy jest chorobą ultra-rzadką, z tego powodu przeprowadzenie badań randomizowanych porównujących rawulizumab z komparatorem (ekulizumabem) okazało się niemożliwe. Bezpieczeństwo i skuteczność rawulizumabu pokazano na podstawie dwóch badań jednoramiennych, dotyczących leczenia aHUS za pomocą rawulizumabu odpowiednio w populacji osób dorosłych oraz w populacji pediatrycznej. W przypadku tej ostatniej dysponowano jedynie danymi pochodzącymi z analizy śródkresowej, przedstawionymi w postaci abstraktu konferencyjnego. W przypadku oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dokonano zestawiania wyników dla RAW z wynikami dla EKU, pochodzącymi z badań jednoramiennych przeprowadzonych dla ekulizumabu, a odnalezionych w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego. Analizę skuteczności rawulizumabu w leczeniu aHUS oparto na danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, będących pośrednim zestawieniem danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania rawulizumabu i ekulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Zastosowanie metody „propensity scoring” pozwoliło na ujednoczenie wyjściowych charakterystyk grup chorych, w związku z czym można przyjąć, że uczestnicy badań niejako zostali poddani „pseudorandomizacji”. Operacje te pozwoliły na ocenę istotności statystycznej różnic obserwowanych pomiędzy grupami, należy jednak pamiętać, że do wniosków płynących z analizy trzeba podchodzić z zachowaniem należytej ostrożności. Ze względu na fakt, że operacje matematyczne, którym poddawane były dane wyjściowe doprowadziły do stanu, w którym wartości „n” oraz „N” wyrażane były za pomocą liczb dziesiętnych, odstąpiono od wszelkich obliczeń wszelkich wskaźników pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

[Redacted content]

[Redacted text block]

Profil bezpieczeństwa rawulizumabu był zbliżony do profilu ekulizumabu. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. W żadnym z badań klinicznych dotyczących rawulizumabu nie odnotowano przypadków infekcji meningokokowych.

W sytuacji, gdy obie porównywane technologie wykazują się porównywalną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, na uwagę zasługuje fakt znacznego wydłużenia odstępów pomiędzy podaniami w przypadku rawulizumabu. Ekulizumab, mimo, iż całkowicie i szybko inhibuje aktywność układu dopełniacza, wymaga wykonywania infuzji co 14 dni, co zmusza

chorego do dopasowania aktywności zawodowej i życia osobistego do rytmu wyznaczanego przez kolejne podania dawek podtrzymujących leku. Rawulizumab, jako pochodna ekulizumabu cechująca się istotnie większą trwałością, pozwala na czterokrotnie rzadsze podania leku. Infuzja wykonywana co 8 tygodni zdecydowanie poprawia komfort życia chorego, zmniejsza też obciążenie personelu medycznego niezbędnego do przeprowadzenia zabiegu. W przypadku najlżejszych dzieci (ważących mniej niż 20 kg), rawulizumab w okresie podtrzymania musi być podawany co 4 tygodnie. Pomimo tego fakt infuzji przeprowadzanych dwa razy rzadziej niż w przypadku leczenia ekulizumabem ma z pewnością duże znaczenie zarówno dla redukcji stresu najmłodszych pacjentów, jak i unikania komplikacji zdrowotnych związanych z częstymi wlewami dożylnymi.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach jednoramiennych ze zróżnicowaną grupą chorych. Metodologia ta nie jest optymalna, lecz ultra-rzadkie występowanie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego stanowi wystarczające uzasadnienie dla wybranej metodologii. Uwzględnione w analizie badania nie były zaślepione, lecz większość ocenianych punktów końcowych była ściśle zdefiniowana i obiektywnie mierzona, dlatego też stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Ze względu na zróżnicowanie populacji badanej można uznać ją za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że rawulizumab jest niezwykle wartościową opcją terapeutyczną pozwalającą chorym z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym na kontrolowanie choroby, poprawę funkcjonowania, a także, ze względu na schemat dawkowania wpływającą korzystnie na jakość życia chorych.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 53

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)	NCT02949128	aktywne, nie rekrutujące	Alexion Pharmaceuticals	jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży chorych na aHUS i nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza.	marzec 2017	planowana data zakończenia: lipiec 2023

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)	NCT03131219	aktywne, nie rekrutujące	Alexion Pharmaceuticals	jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności ALXN1210 w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na aHUS i nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza, a także młodzieży chorej na aHUS i stosującej uprzednio inhibitory układu dopełniacza.	sierpień 2017	planowana data zakończenia: styczeń 2025
An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National Study of Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS Registry)	NCT01522183	rekrutujące	Alexion Pharmaceuticals	obserwacyjne	Ocena bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu i ekulizumabu po wprowadzeniu ich do obrotu.	kwiecień 2012	planowana data zakończenia: grudzień 2025

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 54.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań - interwencja

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]#	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Ultomiris OR ravulizumab OR "ALXN-1810" OR "ALXN1810" OR "ALXN 1810" OR "ALXN-1210" OR "ALXN1210" OR "ALXN 1210" OR "ravulizumab cwvz" OR "ravulizumab-cwvz"	28	30	74 [^]
	[embase]/lim	n/d	n/d	74

#do każdego słowa dodano deskryptor [All Fields]

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (30), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 13.07.2020 r.

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań - komparator

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]#	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Soliris OR eculizumab OR "monoclonal antibody 5G1.1" OR Alexion OR "5G1.1" OR "H5G1.1VHC+H5G1.1VLC" OR "H5G1.1" OR "H5G1-1" OR "H5G11"	3040	256	3878 [^]
#2	"Non-Stx-Hus" OR "Non Stx Hus" OR "Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS" OR "HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated" OR "HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated" OR "Non Shiga Like Toxin Associated HUS" OR "Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs" OR "Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like" OR "Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like" OR "Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical" OR "Nonenteropathic HUS" OR "HUS, Nonenteropathic" OR "HUSs, Nonenteropathic" OR "Nonenteropathic HUSs" OR "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome" OR "Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes" OR "Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical" OR "Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical" OR "Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic" OR "Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic" OR aHUS OR "atypical haemolytic uraemic syndrome" OR "atypical hemolytic uremic syndrome"	2049	54	2760
#3	#1 AND #2	658	24	1270

[embase]/lim	n/d	n/d	546
--------------	-----	-----	-----

#do każdego słowa dodano deskryptor [All Fields]

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (23), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 1, Cochrane answers 0

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 20.07.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 56.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

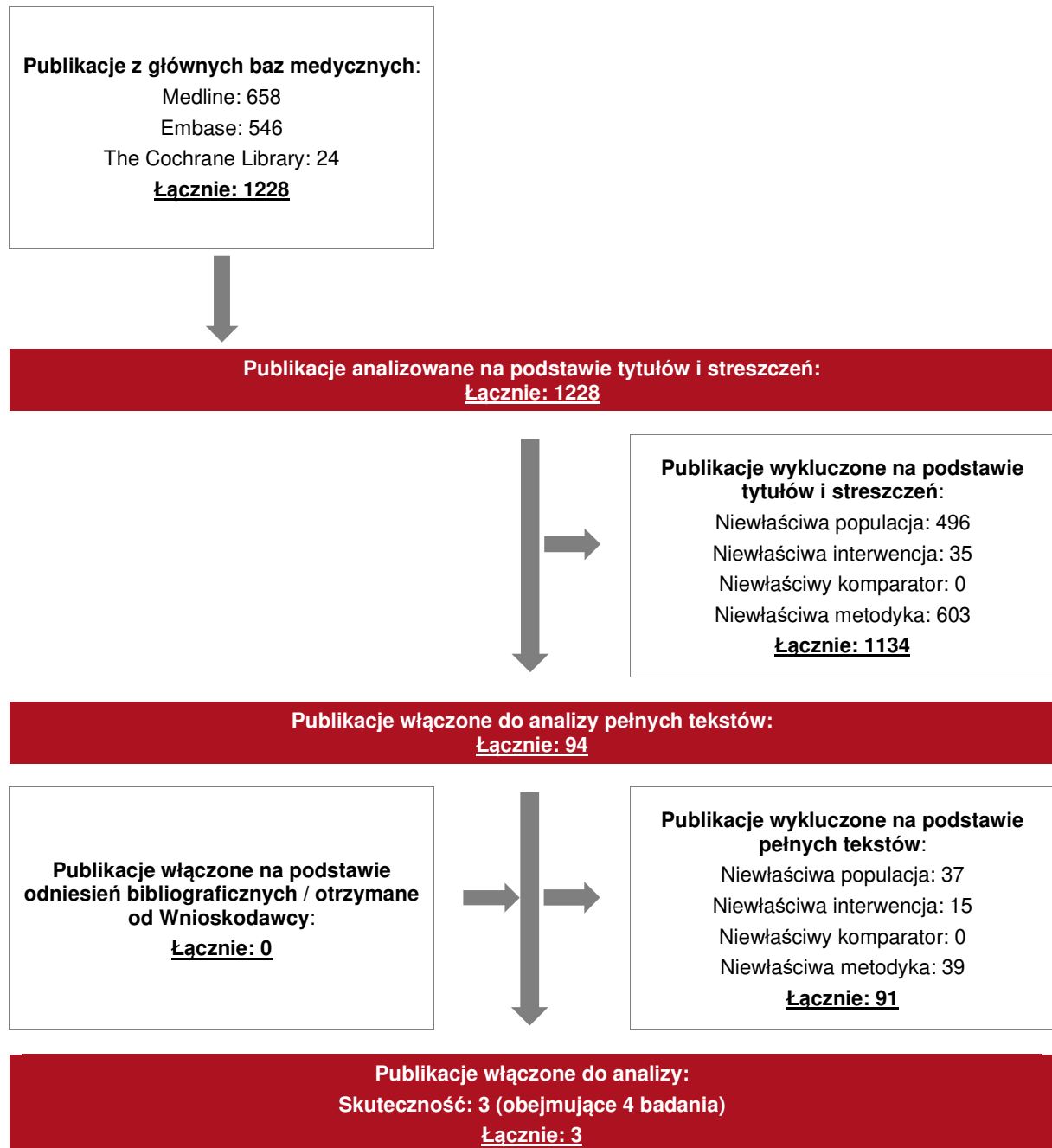
Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ravulizumab	11
	Ultomiris	5
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(ravulizumab OR Ultomiris)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(ravulizumab OR Ultomiris)	589
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ravulizumab	30
	Ultomiris	29
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ravulizumab OR Ultomiris) AND aHUS	3
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ravulizumab OR Ultomiris) AND aHUS	1
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ravulizumab	0
	Ultomiris	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 14.07.2020 r.

7.4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.5.1. Badanie ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)

ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono 58 dorosłych na aHUS nie leczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek rawulizumabu;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 58 chorych włączonych do badania, którzy otrzymali pierwszą dawkę rawulizumabu utracono 2 (3,4%) chorych przerwało leczenie z powodu niekwalifikowania się do badania (wg protokołu)*.</p> <p>Spośród 56 chorych objętych analizą statystyczną (populacja FAS, ang. <i>Full Analysis Set</i>) utracono 7 (12,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 (5,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia** (jedno z nich spowodowało zgon); • 2 (3,6%) chorych z powodu zgonu; • po 1 (1,8%) chorym z powodu poważnego naruszenia protokołu oraz decyzji lekarza. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg. (wstępna ocena), do 4,5 roku (przedłużenie badania). W publikacji przedstawiono wyniki dla 26 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: badanie nie posiadało mocy do porównań statystycznych, liczebność próby oparto ściśle na osiągnięciu pożądanego poziomu dokładności oszacowania.</p> <p>Uznano, że liczebność próby równa 55 wystarcza do osiągnięcia zadowalającej dokładności oszacowań i pełnych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Cechy demograficzne i wyjściowe wszystkich włączonych chorych podsumowano w populacji FAS (N=56) oraz populacji SS (N=58) (chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, również chorzy, którzy później zostali wykluczeni).</p> <p>Analizy skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Pierwotną analizę skuteczności dla całkowitej odpowiedzi TMA przedstawiono jako liczbę i odsetek osób z odpowiedzią z dwustronnym 95% przedziałem ufności. Wtórne analizy obejmowały odsetek chorych wymagających dializy. Podczas wtórnej analizy czasu do uzyskania pełnej odpowiedzi TMA wygenerowano krzywą Kapłana-Meiera.</p> <p>Czynność nerek ocenianą za pomocą wartości eGFR podsumowano za pomocą statystyk opisowych dla obserwowanej wartości i zmiany w stosunku do wartości wyjściowej. Wykluczono stężenia kreatyniny w surowicy dializowanych chorych, w tych przypadkach wartość eGFR ustalono jako 10 ml/min/1,73 m². Punkt końcowy dotyczący eGFR, zdefiniowany na podstawie kryteriów KDIGO, został podsumowany w czasie z odsetkiem chorych, u których nastąpiła poprawa, pogorszenie i brak zmian w porównaniu ze stanem wyjściowym.</p> <p>Hematologiczne zmienne laboratoryjne podsumowano za pomocą statystyk opisowych dla obserwowanej wartości oraz jej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź hemoglobinową (wzrost stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej (≥ 20 g/l) w ciągu co najmniej 2 kolejnych pomiarów w odstępie ≥ 28 dni) podsumowano w czasie z dwustronnym 95% przedziałem ufności dla każdego punktu czasowego.</p> <p>Podsumowano również odsetek chorych z co najmniej 3-punktową poprawą według kwestionariusza FACIT-F.</p> <p>Analizę farmakokinetyczną/farmakodynamiczną przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 wlew badanego leku i u których uzyskano możliwe do oceny dane.</p> <p>Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS. Wszystkie zdarzenia niepożądane podsumowano według klasyfikacji układów i narządów i preferowanego określenia;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- masa ciała co najmniej 40 kg;
- objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS zgodnie z wytycznymi diagnostycznymi dotyczącymi aHUS:
 - liczba płytek krwi $< 150\ 000/\mu\text{l}$ w okresie przesiewowym lub w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem okresu przesiewowego oraz
 - LDH $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ w okresie przesiewowym lub w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem okresu przesiewowego, hemoglobina $\leq \text{DGN}$ dla wieku i płci w okresie przesiewowym lub w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem okresu przesiewowego oraz
 - poziom kreatyniny w surowicy $\geq \text{GGN}$ w okresie przesiewowym;
- chore po porodzie lub chorzy po przeszczepieniu nerki mogły być włączane, ale musiały mieć trwające objawy TMA (odpowiednio 3 dni po porodzie lub 4 dni po zmodyfikowaniu dawki inhibitorów kalcyneuryny lub inhibitorów mTOR) lub wcześniejszą historię aHUS w wywiadzie;
- chorzy musieli otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom zgodnie z lokalnymi i krajowymi wytycznymi w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku;
 - chorzy, którzy otrzymali szczepionkę przeciw meningokokom mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, muszą otrzymać profilaktyczne leczenie odpowiednimi antybiotykami do 2 tygodni po szczepieniu;
 - chorzy, którzy nie zostali zaszczepieni przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, powinni otrzymać profilaktyczne antybiotyki przed i przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom.
- kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

Kryteria wykluczenia:

- rozpoznany rodzinny lub nabyty niedobór ADAMTS13 (aktywność $< 5\%$);
- potwierdzone rozpoznanie HUS związanego ze *Streptococcus pneumoniae* (z dodatnim bezpośrednim testem Coombsa i/lub dodatnim wynikiem hodowli *S. pneumoniae*);
- rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności;
- nieunormowana choroba meningokokowa;
- potwierdzone rozpoznanie trwającej posocznicy zdefiniowanej jako dodatnie posiewy krwi w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych i nieleczonej antybiotykami;
- obecność lub podejrzenie aktywnej i nieleczonej ogólnoustrojowej infekcji bakteryjnej, która w opinii badacza utrudnia prawidłową diagnozę aHUS lub utrudnia leczenie aHUS;
- ciąża lub karmienie piersią;
- przeszczepienie serca, płuc, jelita cienkiego, trzustki lub wątroby;
- ostra dysfunkcja nerek w ciągu 28 dni od przeszczepienia wśród chorych po przeszczepieniu nerki, zgodna z rozpoznaniem ostrego odrzucenia z udziałem przeciwciał (AMR) według kryteriów *Banff 2013*;
- wśród chorych bez przeszczepienia nerki historia chorób nerek innych niż aHUS, takich jak:
 - znane wyniki biopsji nerki sugerujące chorobę podstawową inną niż aHUS lub
 - znane wyniki USG nerek zgodne z rozpoznaniem alternatywną do aHUS (np. nerki mniejsze w porównaniu do wieku) lub
 - w wywiadzie rodzinnym i/lub diagnostyce genetycznej, rozpoznanie genetycznej choroby nerek nie zależnej od dopełniacza (np. ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych);
- rozpoznanie HUS związanego z narażeniem na lek;
- historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat od badań przesiewowych, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak lub raka *in situ* szyjki macicy, który był leczony i nie wykazał nawrotu;
- przeszczepienie szpiku kostnego/hematopoetycznych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań przesiewowych;
- zespół hemolityczno-mocznicowy związany ze znanymi wadami genetycznymi dotyczącymi metabolizmu kobalaminy C;

ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)

- rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczeń rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy;
- przewlekłe przyjmowanie immunoglobuliny dożylnie (i.v. Ig) w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania przesiewowego (chyba że powodem była inna choroba np. hipogammaglobulinemia), lub przewlekłe leczenie rytuksymabem w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych;
- terapia immunosupresyjna (chyba że była częścią ustalonego schematu leczenia przeciwozrostowego po przeszczepieniu, chory miał potwierdzone przeciwciała przeciw dopełniaczowi lub jeśli stosowano steroidy w leczeniu innego schorzenia);
- chorzy otrzymujący wlew osocza/wymianę plazmy przez okres 28 dni lub dłużej przed badaniem przesiewowym***;
- chorzy poddawani przewlekłej dializie podczas badania przesiewowego (definiowanej jako regularna dializa z powodu schyłkowej niewydolności nerek);
- udział w innym badaniu dotyczącym leczenia interwencyjnego lub zastosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku w dniu 1. w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy;
- wcześniejsze stosowanie ekulizumabu lub innych inhibitorów dopełniacza;
- nadwrażliwość na którykolwiek składnik zawarty w badanym leku, w tym nadwrażliwość na białka mysie;
- każdy stan medyczny lub psychologiczny, który w opinii badacza lub sponsora mógł zwiększyć ryzyko dla chorego poprzez udział w badaniu lub zmylić wynik badania;
- znana lub podejrzewana historia nadużywania narkotyków lub alkoholu lub uzależnienia w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem badań przesiewowych;
- stosowanie kwasu traneksamowego na 7 dni przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne

Parametr	RAW	
Liczba chorych	56	
Średnia wieku, (zakres) [lata]	41,1 (19,5; 76,6)	
Liczba mężczyzn (%)	19 (33,9)	
Wiek w momencie pierwszej infuzji, mediana (zakres) [lata]	40,1 (19,5; 76,6)	
Liczba chorych wg kategorii wiekowych, n (%) [lata]	≥ 18 do <30	11 (19,6)
	≥ 30 do <40	17 (30,4)
	≥ 40 do <50	15 (26,8)
	≥ 50 do <60	5 (8,9)
	≥ 60	8 (14,3)
Rasa, n (%)	azjatycka	15 (26,8)
	kaukaska	29 (51,8)
	nieujawniona	8 (14,3)
	inna	4 (7,1)
Chorzy z wcześniejszymi objawami aHUS, n (%)	3 (5,4)	
Mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszego objawu aHUS, (zakres) [lata]	40,1 (9,3; 76,6)	
Mediana czasu od pierwszego objawu aHUS do pierwszej dawki rawulizumabu, (zakres) [miesiące]	0,28 (0; 215,0)	
Przeszczepienie nerki przed przystąpieniem do badania, n (%)	8 (14,3)	

ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)		
Chore po porodzie, n (%)		8 (14,3)
Stadium eGFR na początku badania, n (%)	1	0 (0,0)
	2	3 (5,4)
	3a	1 (1,8)
	3b	2 (3,8)
	4	9 (16,1)
	5	40 (71,4)
	Brak danych	1 (1,8)
Dializa w ciągu 5 dni od podania pierwszej dawki rawulizumabu, n (%)		29 (51,8)
Wymiana/infuzja osocza przed pierwszą dawką i związane z obecnym TMA, n (%)		48 (82,8)/N=58
Wyjściowe wartości laboratoryjne***, mediana (zakres)	Płytki krwi [$\times 10^9/l$]	95,3 (18; 473)
	LDH [U/l]	508 (230;3249)
	Kreatynina w surowicy [$\mu mol/l$]	284 (51; 1027)/N=58
	eGFR [$ml/min/1,73 m^2$]	10 (4; 80)
	Hemoglobina [g/l]	85 (60,5; 140)
Normalizacja liczby płytek krwi i/lub LDH na początku badania, n (%)		26 (46,4)
Chorzy z ≥ 1 zidentyfikowanym wariantem patogennym lub autoprzeciwciałem [^] , n (%)	ogółem	8 (20,5)/N=39
	C3	1 (2,6)/N=39
	CD46	2 (5,1)/N=39
	CFB	1 (2,6)/N=39
	CFH	2 (5,1)/N=39
	Przeciwciało CFH	2 (5,1)/N=39
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: badanie obejmowało wstępny okres oceny trwający 26 tygodni w czasie którego, chorym podawano rawulizumab i.v. z maksymalną szybkością wlewu 276 do 333 ml/godz., dawki oparte na masie ciała. Dożylne dawki nasycające: 2400 mg, 2700 mg i 3000 mg podano pierwszego dnia odpowiednio chorym o masie ciała ≥ 40 do < 60 kg, ≥ 60 do < 100 kg oraz ≥ 100 kg oraz dawki podtrzymujące odpowiednio: 3000 mg, 3300 mg i 3600 mg w dniu 15., a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Po okresie wstępnej oceny chorzy kwalifikowali się do przedłużenia okresu obserwacji do 4,5 roku.</p> <p>Leczenie wspomagające: antybiotykoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> do 2 tygodni po szczepieniu u chorych, którzy otrzymali szczepionkę przeciw meningokokom mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem; przed i przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom u chorych, którzy nie zostali zaszczepieni przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem. 		
PUNKTY KOŃCOWE		

ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020)

- całkowita odpowiedź cTMA;
- normalizacja hematologiczna;
- normalizacja liczby płytek krwi;
- normalizacja stężenia LDH;
- poprawa stężenia kreatyniny w osoczu;
- szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR)
 - zaprzestanie dializ;
 - zmiana jakości życia;
 - bezpieczeństwo.

*obaj chorzy zostali wyłączeni z badania ze względu na pozytywny wynik dotyczący zespołu hemolityczno-mocznicowego wywołanego przez *Escherichia coli* wytwarzającą toksynę Shiga. 1 chory zmarł po przerwaniu badania z powodu zakrzepicy tętnic mózgowych

**zdarzeniami niepożądanymi powstałymi w czasie trwania leczenia, prowadzącymi do przerwania badania były: autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, krwotok wewnątrzczaszkowy (prowadzący do zgonu chorego) i immunologiczna plamica małopłytkowa. Głównym naruszeniem protokołu było przyjęcie wymiany osocza

***w przypadku niektórych chorych wartości wyjściowe mogły być przedstawione po wymianie/infuzji osocza

^jeden dodatkowy chory miał autoprzeciwciała CFH; jednak chory ten nie był badany genetycznie. W sumie 3 z 52 chorych przebadanych na obecność autoprzeciwciał CFH uzyskało wynik pozytywny

7.5.2. Badanie ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2020, Tanaka 2020)

ALXN1210-aHUS-312 [Ariceta 2020, Tanaka 2020]

METODYKA

Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy III

Przydział chorych do grupy: do badania włączono dzieci i nastolatki do 17 roku życia z aHUS;

Skala NICE: 7/8;

Opis utraty chorych z badania:

Kohorta 1 (chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem): spośród 18 włączonych chorych do 26 tygodnia obserwacji utracono 3 chorych, w tym 2 (11,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia po rozpoczęciu leczenia i 1 (5,6%) z powodu nieprzestrzegania protokołu badania. W fazie przedłużonej badania utracono 1 chorego (5,6%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (nadciśnienie i anemia).

Kohorta 2 (chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem): w trakcie trwania badania (zarówno w pierwszej, jak i drugiej fazie) nie utracono żadnego chorego.

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 12 (Europa, Azja i Ameryka Północna);

Okres obserwacji: okres leczenia rawulizumabem – 26 tygodni i okres fazy przedłużonej do 4,5 lat.;

ALXN1210-aHUS-312 [Ariceta 2020, Tanaka 2020]

Analiza statystyczna: : badanie nie posiadało mocy do porównań statystycznych, liczebność próby oparto ściśle na osiągnięciu pożądanego poziomu dokładności oszacowania.

Analizę skuteczności przeprowadzono na populacji FAS (chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę rawulizumabu, zostali poddani co najmniej 1 ocenie po podaniu leku, spełniali wszystkie kryteria włączenia i u których nie stwierdzono niedoboru ADAMTS13 oraz STEC-HUS). Pierwotną analizę skuteczności dla całkowitej odpowiedzi TMA przedstawiono jako liczbę i odsetek osób z odpowiedzią z dwustronnym 95% przedziałem ufności.

Czynność nerek ocenianą za pomocą wartości eGFR podsumowano za pomocą statystyk opisowych dla obserwowanej wartości i zmiany w stosunku do wartości wyjściowej. Wykluczono stężenia kreatyniny w surowicy dializowanych chorych, w tych przypadkach wartość eGFR ustalono jako 10 ml/min/1,73 m². Punkt końcowy dotyczący eGFR, zdefiniowany na podstawie kryteriów KDIGO, został podsumowany w czasie z odsetkiem chorych, u których nastąpiła poprawa, pogorszenie i brak zmian w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Hematologiczne zmienne laboratoryjne podsumowano za pomocą statystyk opisowych dla obserwowanej wartości oraz jej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej.

Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź hemoglobinową (wzrost stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej (≥ 20 g/l) w ciągu co najmniej 2 kolejnych pomiarów w odstępie ≥ 28 dni) podsumowano w czasie z dwustronnym 95% przedziałem ufności dla każdego punktu czasowego.

Podsumowano również odsetek chorych z co najmniej 3-punktową poprawą według kwestionariusza FACIT-F (ocena jakości życia dotyczyła chorych w wieku co najmniej 5 lat);

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Uczestnicy nie leczeni uprzednio inhibitorami układu dopełniacza:

- wiek < 18 r.ż. i waga ≥ 5 kg w momencie włączenia do badania;
- brak uprzedniego leczenia inhibitorami układu dopełniacza;
- potwierdzona obecność TMA (niska liczba płytek krwi, hemoliza, upośledzenie funkcji nerek);
- potwierdzone szczepienie przeciwko meningokokom wykonane nie wcześniej niż 3 lata przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego, szczepienie przeciwko *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* typu B;
- kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni będący partnerami kobiet w wieku rozrodczym zobowiązani są do stosowania środków antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania i w ciągu 8 miesięcy po jego zakończeniu.

Uczestnicy leczeni uprzednio ekulizumabem:

- wiek pomiędzy 12 a 18 lat (ośrodki poza Japonią) lub < 18 lat (ośrodki w Japonii) leczeni ekulizumabem przez co najmniej 90 dni przed włączeniem do badania, w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- masa ciała ≥ 5 kg;
- potwierdzona diagnoza aHUS;
- występowanie odpowiedzi na leczenie ekulizumabem (stabilne parametry odpowiedzi TMA);
- potwierdzone szczepienie przeciwko meningokokom wykonane nie wcześniej niż 3 lata przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego, szczepienie przeciwko *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* typu B;
- kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni będący partnerami kobiet w wieku rozrodczym zobowiązani są do stosowania środków antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania i w ciągu 8 miesięcy po jego zakończeniu.

Kryteria wykluczenia:

- aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej
- dowody wskazujące na infekcję *Escherichia coli* wytwarzającą toksynę Shiga;
- pozytywny test Coombsa;
- potwierdzone epizody wystąpienia aHUS wywołane lekami;
- transplantacja szpiku kostnego lub komórek macierzystych w trakcie 6 miesięcy poprzedzających badanie;
- HUS związany z nieprawidłowym metabolizmem kobalaminy C;
- rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczeń rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy;
- przewlekłe dializy (rozumiane jako regularne dializy w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek);

ALXN1210-aHUS-312 [Ariceta 2020, Tanaka 2020]			
<ul style="list-style-type: none"> dla chorych leczonych uprzednio ekulizumabem: <ul style="list-style-type: none"> oprzednie stosowanie innych niż ekulizumab inhibitorów układu dopełniacza; występowanie nieprawidłowych składowych TMA w trakcie 90 dni poprzedzających badanie. 			
Dane demograficzne			
Parametr		RAW Chorzy nieleczeni wcześniej ekulizumabem	RAW Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem
Liczba chorych		18	10
Wiek w momencie pierwszej infuzji, mediana (zakres) [lata]		5,2 (0,5; 17,3)	12,5 (1,2; 15,5)
Wiek, n (%)	<2 lat	2 (11,1)	1 (10,0)
	2 do <6 lat	9 (50,0)	1 (10,0)
	6 do <12 lat	5 (27,8)	1 (10,0)
	12 do <18 lat	2 (11,1)	7 (70,0)
Mężczyźni, n (%)		8 (44,4)	9 (90,0)
Rasa, n (%)	rdzenni Amerykanie i rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (5,6)	0 (0,0)
	azjatycka	5 (27,5)	4 (40,0)
	czarna i Afroamerykanie	3 (16,7)	1 (10,0)
	biała	9 (50,0)	5 (50,0)
	nieznana	1 (5,6)	0 (0,0)
Masa ciała w momencie pierwszej infuzji, n (%) [kg]	≥ 5 - <10	2 (11,1)	1 (10,0)
	≥ 10 - <20	9 (50,0)	1 (10,0)
	≥ 20 - <30	3 (16,7)	1 (10,0)
	≥ 30 - <40	3 (16,7)	1 (10,0)
	≥ 40 - <60	0 (0,0)	5 (50,0)
	≥ 60	1 (5,6)	1 (10,0)
Masa ciała w momencie pierwszej infuzji, mediana (zakres) [kg]		b/d	47,8 (8,82; 69)
Przeszczerpienie w wywiadzie, n (%)		1 (5,6)	1 (10,0)
Uprzednie leczenie za pomocą wymiany lub infuzji osocza, n(%)		6 (28,6)	0 (0,0)
Chorzy, którzy wymagali umieszczenia na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, n (%)		7 (38,9)	b/d
Czas spędzony na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, średnia (SD) [dzień], N=9		9,0 (17,7)	b/d
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobina, mediana (zakres) [g/l]		74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH, mediana (zakres) [j/l]		1963,0 (772; 4985)	206,50 (138,5; 356)
Kreatynina, mediana (zakres) [$\mu\text{mol/l}$]		133,0 (35; 264)	50,75 (23,5; 111,5)

ALXN1210-aHUS-312 [<i>Ariceta 2020, Tanaka 2020</i>]				
eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73m ²]		22,0 (10; 84)		99,75 (54; 136,5)
Dializa krwi w czasie 56 dni przed podaniem RAW, n (%)		b/d		0 (0,0)
Koniczność wykonywania dializ, n (%)	Chorzy < 6 r.ż. (N=11)	6 (33,3)	2 (18,2)	b/d
	Chorzy w wieku 6-18 lat (N=7)		4 (57,1)	
Występowanie pozanerkowych objawów aHUS		13 (72,2)		b/d
INTERWENCJA				
Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem				
<p>Interwencja badana: badanie obejmowało wstępny okres oceny trwający 26 tygodni w czasie którego chorym podawano rawulizumab i.v., dawki oparte na masie ciała.</p> <p>Dożylnie dawki nasycające: 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 2400 mg, 2700 mg i 3000 mg podano pierwszego dnia odpowiednio chorym o masie ciała ≥ 5 do <10 kg, ≥ 10 do <20, ≥ 20 do <30 kg, ≥ 30 do <40 kg, ≥ 40 do <60 kg, ≥ 60 do <100 kg oraz ≥ 100 kg oraz dawki podtrzymujące odpowiednio: 300 mg i 600 mg w dniu 15. a następnie co 4 tygodnie, oraz odpowiednio: 2100 mg, 2700 mg, 3000 mg, 3300 mg i 3600 mg w dniu 15., a następnie co 8 tygodni.</p>				
Chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem				
<p>Interwencja badana: Rawulizumab był podawany dożylnie w dawce zależnej od masy ciała chorego, czas trwania infuzji – 2 godziny. W dniu 1. pierwszej fazy badania (czyli 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki ekulizumabu) podawano dawkę nasycającą, następnie od 15. dnia badania podawano dawki podtrzymujące ustalone w oparciu o masę ciała chorego – co 8 tygodni u chorych o masie ciała ≥ 20 kg i co 4 tygodnie u chorych ważących mniej niż 20 kg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź cTMA; • normalizacja hematologiczna; • normalizacja liczby płytek krwi; • normalizacja stężenia LDH; • poprawa stężenia kreatyniny w osoczu; • szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR) <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie dializ; • zmiana jakości życia; • bezpieczeństwo. 				

7.5.3. Badanie aHUS-C08-002 (*Badanie 1 Legendere 2013*)

aHUS-C08-002 [<i>Badanie 1 Legendre 2013</i>]
METODYKA

aHUS-C08-002 [Badanie 1 Legendre 2013]

Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy II

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z aHUS i klinicznymi objawami postępującej mikroangiopatii zakrzepowej;

Skala NICE: 6/8;

Opis utraty chorych z badania: spośród 17 włączonych chorych do 26 tygodnia obserwacji utracono łącznie 2 (11,8%) chorych, w tym 1 (5,9%) z powodu naruszenia protokołu badania i 1 (5,9%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego niezwiązanego z badanym lekiem (pancytopenia). Do daty odcięcia danych dla fazy przedłużonej utracono 2 (13,3%) z 15 chorych (brak kontynuacji leczenia w ramach fazy przedłużonej);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 27 (Europa i Ameryka Północna);

Okres obserwacji: badanie przesiewowe (maksymalnie 3 dni), okres leczenia ekulizumabem (26 tygodni i okres fazy przedłużonej (mediana 64 tyg.) oraz 8-tygodniowy okres obserwacji w przypadku przerwania leczenia ekulizumabem;

Analiza statystyczna: wszystkie analizy podstawowe przeprowadzono w populacji ITT. Średnie (\pm SE), mediany i zakresy, średnie najmniejszych kwadratów i 95% przedziały ufności zostały określone dla wszystkich zmiennych ciągłych. Wszystkie wyniki dla 26 tygodni obserwacji pochodzą z modeli opartych tylko na danych z pierwszych 26 tygodni;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- rozpoznanie aHUS;
- masa ciała ≥ 40 kg;
- dowody wskazujące na postępującą mikroangiopatię zakrzepową mierzoną jako małą liczbą płytek krwi ($< 150 \times 10^9$ / liter) podczas badania przesiewowego i spadek o $> 25\%$ mniejszy niż średnia z 3 pomiarów liczby płytek krwi przed ostatnim powikłaniem TMA;
- ≥ 4 sesje wymiany osocza lub infuzji w tygodniu poprzedzającym kwalifikację;
- udowodniona hemoliza (np. poziom dehydrogenazy mleczanowej na poziomie lub powyżej górnej granicy zakresu normy, poziom haptoglobiny poniżej dolnej granicy zakresu normy lub obecność schistocytów);
- upośledzona czynność nerek (kreatynina na poziomie lub powyżej górnej granicy zakresu normy).

Kryteria wykluczenia:

- aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej (dezintegryna i metaloproteinaza z motywem hrombospondyny typu 1, członek 13);
- dowody wskazujące na infekcję *Escherichia coli* wytwarzającą toksynę Shiga;
- wcześniejsza ekspozycja na ekulizumab.

Dane demograficzne

Parametr	EKU
Liczba chorych	17
Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (17; 68)
Mężczyźni, n (%)	5 (29,4)
Rasa biała*, n (%)	15 (88,2)
Czas od rozpoznania aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]	9,7 (0,3; 235,9)
Czas od obecnej prezentacji klinicznej aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]	0,8 (0,2; 3,7)
Pierwsza manifestacja kliniczna aHUS, n (%)	7 (41,2)

aHUS-C08-002 [Badanie 1 Legendre 2013]		
Przeszczerpienie nerek w wywiadzie, n (%)		7 (41,2)
Dializy przed pierwszą dawką EKU, n (%)		6 (35,3)**
Sesje wymiany osocza lub infuzji podczas aktualnej prezentacji klinicznej, mediana (zakres) [liczba/chory]		17 (2; 35)***
Czas trwania wymiany osocza lub infuzji, mediana (zakres) [mies.]		0,7 (0,1; 3,2)
Brak zidentyfikowanej mutacji genetycznej lub autooprzeciwciał, n (%)		4 (23,5)
Zidentyfikowana mutacja genetyczna, autooprzeciwciała lub jedno i drugie	Ogółem	13 (76,5)
	1	9 (52,9)
	>1	4 (23,5)
Liczba płytek krwi	Mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	118 (62; 161)^
	<150 $\times 10^9/l$, n (%)	15 (88,2)
Hemoglobina, mediana (zakres) [g/l]		87 (67; 126)
LDL	Mediana (zakres) [j/l]	269 (134; 634)
	>GGN, n (%)	10 (58,8)
Stężenie kreatyniny w surowicy, mediana (zakres) [$\mu\text{mol/l}$]		256 (124; 787)
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Mediana (zakres)	19 (5; 59)
	≥ 60 , n (%)	0 (0,0)^
	45-59, n (%)	1 (5,9)
	30-44, n (%)	4 (23,5)
	15-29, n (%)	5 (29,4)
<15 lub otrzymywanie dializy, n (%)		7 (41,2)
Proteinuria $\geq 1+$ stopnia ^{^^} , n (%)		15 (88,2)
Białko w moczu: kreatynina [#] , średnia (SE)		4,3 (0,32)
Leczenie wspomagające	ESA	10 (58,8)
	Inhibitory ACE lub ARB	6 (35,3)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ekulizumab		
<p>Chorzy otrzymali pierwszą dawkę ekulizumabu 1 do 6 godzin po ostatniej sesji wymiany osocza lub infuzji. Ekulizumab był podawany dożylnie w dawce 900 mg na tydzień przez 4 tygodnie, w dawce 1200 mg 1 tydzień później i w dawce podtrzymującej 1200 mg co 2 tygodnie. Chorzy, którzy otrzymali wymianę osocza lub infuzję podczas okresu leczenia ekulizumabem otrzymali dodatkową dawkę 600 mg przed wlewem osocza lub 1 godzinę po zakończeniu każdej wymiany osocza.</p> <p>Trzynastu chorych (76%) otrzymywało ekulizumab w ramach fazy przedłużonej. W punkcie odcięcia danych mediana czasu trwania leczenia ekulizumabem wynosiła 64 tygodnie (zakres 2; 90).</p>		
Leczenie wspomagające:		
<p>Wszyscy chorzy otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub stosowali profilaktycznie antybiotykoterapię do 2 tygodni po szczepieniu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

aHUS-C08-002 [Badanie 1 Legendre 2013]

- całkowita odpowiedź cTMA;
- normalizacja hematologiczna;
- normalizacja liczby płytek krwi;
- normalizacja stężenia LDH;
- poprawa stężenia kreatyniny w osoczu;
- szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR)
 - zaprzestanie dializ;
 - zmiana jakości życia;
 - bezpieczeństwo.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia zostały wykorzystane w ramach analizy z wykorzystaniem metody „propensity scoring”, dane dotyczące bezpieczeństwa – w zestawieniu „naive”.

*raportowane samodzielnie

**jeden z sześciu chorych poddawanych dializie w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem przerwał dializę 5 tygodni przed pierwszą dawką ekulizumabu. Czas dializy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem wynosił od 6 do 26 dni

***jeden chory nie przeszedł wymiany osocza ani infuzji w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem i nie spełnił kryterium włączenia co najmniej czterech sesji wymiany osocza lub infuzji przed badaniem przesiewowym; u tego chorego wystąpiła reakcja alergiczna i zaprzestał wymiany osocza lub infuzji po dwóch sesjach

^2 chorych u których wartości początkowe mediany liczby płytek krwi wynosiły $\geq 150 \times 10^9/l$ mogło zostać włączonych do badania od kiedy ich średnia liczba płytek krwi w chwili kwalifikacji do badania była niższa niż $150 \times 10^9/l$

^^mediana czasu trwania eGFR < 60 ml/min/1,73 m² u wszystkich chorych wynosiła 17 dni (zakres 5; 105)

^^^Proteinuria raportowana według stopnia (negatywna, śladowa, 1+, 2+ itd.) lub jako białko w moczu z normalnym zakresem od 0 do 12 mg/decylitr

#białko mierzono w gramach/litr, a kreatyninę w milimolach/litr

7.5.4. aHUS-C08-003 (Badanie 2 Legendre 2013)

aHUS-C08-003 [Badanie 2 Legendre 2013]

METODYKA

aHUS-C08-003 [Badanie 2 Legendre 2013]

Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy II

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z aHUS, z długim czasem trwania choroby, przewlekłym uszkodzeniem nerek i długotrwałym leczeniem z wymianą osocza lub infuzją;

Skala NICE: 6/8;

Opis utraty chorych z badania: w ramach fazy kwalifikacji do badania utracono łącznie 3 (13,0%) z 23 chorych, w tym 2 (8,7%) z powodu braku spełnienia kryteriów włączenia i 1 (4,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Spośród 20 włączonych i leczonych chorych do 26 tygodnia obserwacji nie utracono żadnego. Do daty odcięcia danych dla fazy przedłużonej utracono 1 (5,0%) z 20 chorych (brak kontynuacji leczenia w ramach fazy przedłużonej);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 27 (Europa i Ameryka Północna);

Okres obserwacji: badanie przesiewowe (2 tygodnie), 8-tygodniowy okres obserwacji, okres leczenia ekulizumabem (26 tygodni i okres fazy przedłużonej (mediana 62 tyg.)) oraz 8-tygodniowy okres obserwacji w przypadku przerwania leczenia ekulizumabem;

Analiza statystyczna: Wszystkie analizy podstawowe przeprowadzono w populacji ITT. Średnie (\pm SE), mediany i zakresy, średnie najmniejszych kwadratów i 95% przedziały ufności zostały określone dla wszystkich zmiennych ciągłych. Wszystkie wyniki dla 26 tygodni obserwacji pochodzą z modeli opartych tylko na danych z pierwszych 26 tygodni;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- rozpoznanie aHUS;
- masa ciała ≥ 40 kg;
- brak zmniejszenia liczby płytek krwi o więcej niż 25% przez co najmniej 8 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki ekulizumabu;
- terapia wymianą osocza lub infuzją co najmniej raz na 2 tygodnie, ale nie więcej niż trzy razy w tygodniu przez co najmniej 8 tygodni;
- udowodniona hemoliza (np. poziom dehydrogenazy mleczanowej na poziomie lub powyżej górnej granicy zakresu normy, poziom haptoglobiny poniżej dolnej granicy zakresu normy lub obecność schistocytów);
- upośledzona czynność nerek (kreatynina na poziomie lub powyżej górnej granicy zakresu normy).

Kryteria wykluczenia:

- aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej (dezintegryna i metaloproteinaza z motywem hrombospondyny typu 1, członek 13);
- dowody wskazujące na infekcję *Escherichia coli* wytwarzającą toksynę Shiga;
- wcześniejsza ekspozycja na ekulizumab.

Dane demograficzne

Parametr	EKU
Liczba chorych	20
Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (13; 63)
Mężczyźni, n (%)	8 (40,0)
Rasa biała*, n (%)	17 (85,0)
Czas od rozpoznania aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]	48,3 (0,7; 285,8)
Czas od obecnej prezentacji klinicznej aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]	8,6 (1,2; 45,0)
Pierwsza manifestacja kliniczna aHUS, n (%)	5 (25,0)

aHUS-C08-003 [Badanie 2 Legendre 2013]		
Przeszczerpienie nerek w wywiadzie, n (%)		8 (40,0)
Dializy przed pierwszą dawką EKU, n (%)		2 (10,0)**
Sesje wymiany osocza lub infuzji podczas aktualnej prezentacji klinicznej, mediana (zakres) [liczba/chory]		62 (20; 230)
Czas trwania wymiany osocza lub infuzji, mediana (zakres) [mies.]		10,1 (2,4; 47,0)
Brak zidentyfikowanej mutacji genetycznej lub autoprzeciwciał, n (%)		6 (30,0)***
Zidentyfikowana mutacja genetyczna, autoprzeciwciało lub jedno i drugie	Ogółem	14 (70,0)
	1	8 (40,0)
	>1	6 (30,0)
Liczba płytek krwi	Mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	218 (105; 421)
	<150 $\times 10^9/l$, n (%)	3 (15,0)
Hemoglobina, mediana (zakres) [g/l]		108 (79; 131)
LDL	Mediana (zakres) [j/l]	200 (151; 391)
	>GGN, n (%)	4 (20,0)
Stężenie kreatyniny w surowicy, mediana (zakres) [$\mu\text{mol/l}$]		234 (106; 893)
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Mediana (zakres)	28 (6; 72)
	≥ 60 , n (%)	2 (10,0)^
	45-59, n (%)	2 (10,0)
	30-44, n (%)	6 (30,0)
	15-29, n (%)	6 (30,0)
	<15 lub otrzymywanie dializy, n (%)	4 (20,0)
Proteinuria $\geq 1+$ stopnia ^{^^} , n (%)		11 (55,0)
Białko w moczu: kreatynina [#] , średnia (SE)		0,9 (0,26)
Leczenie wspomagające	ESA	16 (80,0)
	Inhibitory ACE lub ARB	18 (90,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ekulizumab		
<p>Chorzy otrzymali pierwszą dawkę ekulizumabu 1 do 6 godzin po ostatniej sesji wymiany osocza lub infuzji. Ekulizumab był podawany dożylnie w dawce 900 mg na tydzień przez 4 tygodnie, w dawce 1200 mg 1 tydzień później i w dawce podtrzymującej 1200 mg co 2 tygodnie. Chorzy, którzy otrzymali wymianę osocza lub infuzję podczas okresu leczenia ekulizumabem otrzymali dodatkową dawkę 600 mg przed wlewem osocza lub 1 godzinę po zakończeniu każdej wymiany osocza.</p> <p>19 chorych (95%) kontynuowało otrzymywanie ekulizumabu w ramach fazy przedłużonej. W punkcie odcięcia danych mediana czasu leczenia ekulizumabem wynosiła 62 tygodnie (zakres: 26; 74).</p>		
Leczenie wspomagające:		
<p>Wszyscy chorzy otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub stosowali profilaktycznie antybiotykoterapię do 2 tygodni po szczepieniu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo. 		

*raportowane samodzielnie

**czas trwania dializy przed EKU wynosił 119 dni u jednego chorego i 1128 dni u drugiego

***Jeden chory, u którego wystąpiła izolowana delecja 3/1 związana z czynnikiem H dopełniacza (czynnik ryzyka atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego) został uwzględniony w tej analizie jako „brak zidentyfikowanej mutacji genetycznej”

^Mediana czasu trwania szacunkowego GFR poniżej 60 ml na minutę na 1,73 m² u 18 chorych wyniosła 299 dni (zakres od 91 do 553). Spośród dwóch chorych z początkowym szacunkowym GFR między 60 a 89 ml na minutę na 1,73 m², jeden chory miał szacunkowy GFR mniejszy niż 60 ml na minutę na 1,73 m² przez 118 dni i szacunkowy GFR 60 do 90 ml na minutę na 1,73 m² przez 556 dni, a drugi chory miał szacunkowy GFR poniżej 60 ml na minutę na 1,73 m² przez 42 dni i szacunkowy GFR od 60 do 89 ml na minutę na 1,73 m² przez 329 dni

^^Proteinuria raportowana według stopnia (negatywna, śladowa, 1+, 2+ itd.) lub jako białko w moczu z normalnym zakresem od 0 do 12 mg/decylitr

#białko mierzono w gramach/litr, a kreatyninę w milimolach/litr

7.5.5. Badanie aHUS-C10-004 (*Fakhouri 2016*)

aHUS-C10-004 [<i>Fakhouri 2016</i>]
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II</p> <p>Przydział chorych do grupy: dorosłych chorych z aHUS włączano do badania od sierpnia 2010 roku do września 2011 roku;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 41 chorych leczonych EKU utracono łącznie 3 (7,3%) chorych z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego⁷, braku skuteczności⁸ i ciąży;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals Inc;</p> <p>Liczba ośrodków: 23 (Ameryka Północna, Europa)</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg. (w badaniu wyodrębniono 7-dniowy okres przesiewowy, 26-tygodniowy okres leczenia, przedłużony okres leczenia do 2 lat);</p> <p>Analiza statystyczna: wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ekulizumabu. Testy statystyczne oceniono przy użyciu 2-stronnego poziomu alfa wynoszącego 5% bez dostosowania do wielokrotności. Całkowita odpowiedź TMA, zmodyfikowana całkowita odpowiedź TMA i odsetek chorych ze zmianą eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m² oceniona była za pomocą metody Clopper-Pearsona dla wskaźnika odpowiedzi jednostronnych alfa wynoszącego 5%. W przypadku wszystkich złożonych punktów końcowych chorzy byli cenzurowani w ostatnim dniu obserwacji, jeśli brakowało wartości początkowej lub wartości po rozpoczęciu badania; chorzy niezdolni do oceny dla wszystkich składników zostali uznani za chorych z niepowodzeniem leczenia. Wielkość efektu dla EQ-5D obliczono jako znormalizowaną średnią zmianę Cohen d w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA

⁷ Chory z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych, który wyzdrowiał, ale ostatecznie przerwał badanie

⁸ 80-letni chory z pełną odpowiedzią mikroangiopatii zakrzepowej (tj. normalizacją płytek krwi, dehydrogenazy mleczanowej i zachowaniem czynności nerek z $<25\%$ wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej) podczas terapii ekulizumabem. Jednak poziom kreatyniny w surowicy chorego nie zmniejszył się, a poziom hemoglobiny nie wrócił do normy. Chory został wycofany z badania w 104. dobie

aHUS-C10-004 [Fakhouri 2016]

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- kliniczne rozpoznanie aHUS;
- liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/\mu\text{l}$;
- stężenie heoglobiny $\leq \text{DGN}$;
- stężenie LDH $\geq 1,5 \times \text{GGN}$;
- stężenie kreatyniny w surowicy $\geq \text{GGN}$ w chwili kwalifikacji do badania;

Kryteria wykluczenia:

- aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej (dezintegryna i metaloproteinaza z motywem hrombospondyny typu 1, członek 13);
- dowody wskazujące na infekcję *Escherichia coli* wytwarzającą toksynę Shiga;
- wcześniejsza ekspozycja na ekulizumab.

Dane demograficzne

Parametr		EKU		
		Populacja ITT	Chorzy dializowani*	Chorzy niedializowani*
Liczba chorych		41	24	17
Mężczyźni, n (%)		13 (31,7)	7 (29,2)	6 (35,3)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	40 (15)	35 (13)	48 (15)
	Zakres	18; 80	18; 65	27; 80
	18-44, n (%)	27 (65,9)	19 (79,2)	8 (47,1)
	45-65, n (%)	12 (29,3)	5 (20,8)	7 (41,2)
	>65, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (11,8)
Rasa, n (%)	Biała	38 (92,7)	b/d	b/d
	Czarna lub Afroamerykanie	2 (4,9)	b/d	b/d
	Azjatycka	1 (2,4)	b/d	b/d
aHUS w wywiadzie rodzinnym raportowanym przez chorego, n (%)		6 (14,6)	4 (16,7)	2 (11,8)
Zidentyfikowana mutacja genu dopełniacza lub autoprzeciwiąca, n (%)	Ogółem	20 (48,8)	13 (54,2)	7 (41,2)
	CFH	10 (24,4)	9 (37,5)	1 (5,9)
	Wzmocnienie funkcji C3	4 (9,8)	1 (4,2)	3 (17,6)
	CFI	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (11,8)
	MCP	2 (4,9)	2 (8,3)	0 (0,0)
	CFH i MCP	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (5,9)
	Autoprzeciwiąca CFH	1 (2,4)	1 (4,2)	0 (0,0)
Zidentyfikowana delecja CFHR3-CFHR1, n (%)		1 (2,4)	1 (4,2)	0 (0,0)
Czas od rozpoznania aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]		0,8 (0; 311)	0,5 (0; 136)	19 (0; 311)

aHUS-C10-004 [Fakhouri 2016]				
Czas trwania obecnej manifestacji klinicznej aHUS, mediana (zakres) [mies.]	0,5 (0; 19)	0,4 (0; 1)	1 (0; 19)	
Chorzy noworozpoznani, n (%)	30 (73,2)	23 (95,8)	7 (41,2)	
PE/PI w czasie obecnej manifestacji choroby, n (%)	35 (85,4)	22 (91,7)	13 (76,5)	
Dializa w chwili rozpoczęcia badania*, n (%)	24 (58,5)**	24 (100,0)**	0 (0,0)	
Czas trwania dializy przed rozpoczęciem leczenia, mediana (zakres) [dni]	13 (2; 2376)	13 (2; 2376)	-	
Wcześniejsze przeszczepienie nerek, n (%)	9 (22,0)	3 (12,5)	6 (35,3)	
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	119 (66)	108 (75)	135 (50)	
Liczba płytek krwi $<150 \times 10^3/\mu\text{l}$	27 (65,9)	18 (75,0)	9 (52,9)	
Stężenie LDH, średnia (SD) [j./l]	493 (501)	572 (628)	381 (194)	
Stężenie LDH $>$ GGN	32 (78,0)	19 (79,2)	13 (76,5)	
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl] ⁹	8,7 (2,1)	8,2 (1,4)	9,7 (1,7)	
Stężenie kreatyniny, średnia (SD) [mg/dl] ¹⁰	4,6 (3,0)	6,0 (3,2)	2,9 (1,5)	
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	17 (12)	10 (3)	27 (13)
	<15	27 (65,9)	23 (95,8)	4 (23,5)
	15-29	6 (14,6)	1 (4,2)	5 (29,4)
	30-44	6 (14,6)	0 (0,0)	6 (35,3)
	45-59	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (11,8)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ekulizumab</p> <p>Dawkowanie oparto na wcześniejszych badaniach klinicznych. EKU podawano dożylnie w dawce 900 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, 1200 mg w tygodniu 5., a następnie 1200 mg co 2 tygodnie. Chorzy, którzy przegrali terapię ekulizumabem byli obserwowani przez 8 tygodni w celu oceny parametrów bezpieczeństwa i przez 1 rok w celu oceny statusu choroby aHUS i wyników leczenia.</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko Neisseria meningitidis; jeśli szczepienie miało miejsce mniej niż 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ekulizumabu, chorzy otrzymywali profilaktycznie antybiotyki do co najmniej 14 dni po szczepieniu</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź cTMA; • normalizacja hematologiczna; • normalizacja liczby płytek krwi; 				

⁹ N=38

¹⁰ N=40

aHUS-C10-004 [Fakhouri 2016]

- normalizacja stężenia LDH;
- poprawa stężenia kreatyniny w osoczu;
- szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR)
 - zaprzestanie dializ;
 - zmiana jakości życia;
 - bezpieczeństwo.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia zostały wykorzystane w ramach analizy z wykorzystaniem metody „propensity scoring”, dane dotyczące bezpieczeństwa – w zestawieniu „naive”.

*Na początku badania chorych pogrupowano według dializoterapii. Dializę w chwili rozpoczęcia badania zdefiniowano jako jakąkolwiek dializę, która miała miejsce w ciągu 7 dni przed i później do 14 dni po pierwszej dawce ekulizumabu

**u 20 chorych, którzy przerwali dializę w czasie badania

7.5.6. Badanie aHUS-C10-003 (Greenbaum 2016)

aHUS-C10-003 [Greenbaum 2016]

METODYKA

Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II

Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem aHUS w wieku od 1. mies. do 18. r.ż. i masą ciała ≥ 5 kg, włączeni do badania od września 2010 do marca 2012 roku;

Skala NICE: 7/8;

Opis utraty chorych z badania: spośród 22 chorych leczonych EKU utracono łącznie 3 (13,6%) chorych, w tym po 1 (4,5%) chorym z powodu¹¹ potwierdzenia rozpoznania STEC-HUS, wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego [agitacja o umiarkowanym stopniu nasilenia, prawdopodobnie związana z badanym lekiem] i życzenia rodziny chorego;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.;

Liczba ośrodków: 17 (Ameryka Północna, Europa, Australia);

Okres obserwacji: 26 tyg. (w badaniu wyodrębniono 7-dniowy okres przesiewowy, 26-tygodniowy okres leczenia, przedłużony okres leczenia do 2 lat oraz 12-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa po przerwaniu stosowania ekulizumabu¹²);

Analiza statystyczna: wszystkie analizy przeprowadzono w populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ekulizumabu. Całkowitą odpowiedź TMA w 26. tygodniu oceniano metodą Cloppera-Pearsona. W przypadku złożonych punktów końcowych chorzy byli oceniani w ostatnim dniu obserwacji, jeśli brakowało danych składowych. Chorych bez zwalidowanych wartości traktowano jako chorych z niepowodzeniem dotyczącym wystąpienia punktów końcowych. Odsetek chorych z poprawą eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² obliczono podobnie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego. Liczbę płytek krwi, poziom LDH, wartość hemoglobiny, poziom kreatyniny w surowicy i wartości eGFR podsumowano za pomocą statystyk opisowych. Wszystkie testy statystyczne dla punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy) oceniano z zastosowaniem dwu-stronnego przedziału alfa=5% bez dostosowania pod względem różnorodności. Statystyki opisowe parametrów farmakokinetycznych zostały dostarczone w trakcie fazy indukcji (tj. po pierwszej dawce) i fazy podtrzymującej (tj. w stanie

¹¹ 5 (18,5%) z 27 chorych zakwalifikowanych do badania nie otrzymało leczenia (1 chory miał pozytywny wynik testu na zakażenie STEC, 1 miał znormalizowaną liczbę płytek krwi; 2 miało ostateczną diagnozę inną niż aHUS, 1 miał nieokreślone powody)

¹² chorzy, którzy przerwali leczenie, byli obserwowani w odstępach 3-miesięcznych przez 1 rok w celu oceny stanu aHUS i wyników leczenia

aHUS-C10-003 [Greenbaum 2016]

stacjonarnym) według wieku i masy ciała. Planowana liczba chorych, którzy mieli zostać włączeni do badania wynosiła 20, w oparciu o wymóg włączenia ≥ 5 chorych w każdej z podgrup wiekowych: od 1 miesiąca do <23 miesięcy, od 24 miesięcy do <5 lat i od 5 do <12 lat;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek od 1 mies. do <18 r.ż.;
- masa ciała ≥ 5 kg;
- rozpoznanie aHUS;
- liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy ($\leq 150 \times 10^9/l$);
- objawy lub oznaki hemolizy w chwili rozpoczęcia obecnej manifestacji aHUS (stężenie LDH $\geq 1,5x$ GGN; stężenie hemoglobiny $\leq DGN$, rozdrobnione krwinki czerwone z ujemnym wynikiem testu Coombsa);
- stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 97 percentyla dla wieku;
- chorzy z lub bez zidentyfikowanej mutacji genu dopełniacza, autoprzeciwciałami lub polimorfizmem (lub każde z wymienionych)¹³;

Kryteria wykluczenia:

- HUS z innych przyczyn (np. *E. coli* wytwarzające toksynę typu Shiga);
- dezintegryna o ciężkim stopniu nasilenia i metaloproteinaza z motywem trombospondyny typu 1, niedobór członka 13 (ADAMTS13) (<5%);
- PE / PI przez >5 tygodni przed włączeniem do badania;
- przewlekła dializa z powodu schyłkowej niewydolności nerek;
- wcześniejsze stosowanie ekulizumabu lub nadwrażliwość na jego składniki.

Dane demograficzne

Parametr		EKU
Liczba chorych		22
Mężczyźni, n (%)		12 (54,5)
Wiek, n (%)	od 1 do <23 mies.	5 (22,7)
	≥ 23 mies. do <5 r.ż.	5 (22,7)
	≥ 5 do <12 r.ż.	8 (36,4)
	≥ 12 do <18 r.ż.	4 (18,2)
Wiek w chwili pierwszej infuzji, mediana (zakres) [lata]		6,5 (0,4; 17)
Rasa, n (%)	Azjatycka	2 (9,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)
	Biała	18 (81,8)
	Inna	2 (9,1)
aHUS w wywiadzie rodzinnym zgłoszonym przez chorego, n (%)		6 (27,3)
Zidentyfikowana mutacja genu dopełniacza,	Ogółem	11 (50,0)
	MCP*	3 (13,6)

¹³ testy mutacji (pod kątem CFB, CFH, CFI, MCP, mutacji C3, polimorfizmów CFHR1-CFHR3 oraz mian przeciwciał CFH i CFI) przeprowadzono w laboratoriach regionalnych, jeśli status mutacji był nieznan lub ujemny przed kwalifikacją do badania. Badania przesiewowe pod kątem mutacji DGKE wykonano u chorych z początkiem w wieku <1 roku i objawami białkomoczu po zakończeniu badania

aHUS-C10-003 [Greenbaum 2016]		
autoprzeciwciało lub polimorfizm, n (%)	CFH**	2 (9,1)
	CFI***	2 (9,1)
	Przeciwciało CFH	2 (9,1)
	Delecja CFHR1/3 (homozygota)	1 (4,5)
	C3 [^]	1 (4,5)
Zidentyfikowana mutacja DGKE ^{^^} , n (%)		1 (4,5)
Czas od rozpoznania aHUS do kwalifikacji do badania, mediana (zakres) [mies.]		0,6 (0; 191)
Czas od obecnej manifestacji do pierwszej dawki, mediana (zakres) [mies.]		0,2 (0; 4)
Chorzy noworozpoznani, n (%)		16 (72,7)
Brak PE / PI podczas bieżącej manifestacji choroby, n (%)		12 (54,5)
Dializa w chwili rozpoczęcia badania ^{^^^} , n (%)		11 (50,0)
Wcześniejsze przeszczepienie nerki, n (%)		2 (9,1)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$10^9/l$]		88 (42)
Płytki krwi $<150 \times 10^9/l$, n (%)		22 (100,0)
Poziom LDH, średnia (SD) [j./l]		1944 (1824)
Poziom LDH $>GGN$, n (%)		19 (86,4)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]		8,0 (1,5)
Stężenie kreatyniny, średnia (SD) [mg/dl]		1,7 (1,3)
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	33 (30)
	<15 , n (%)	10 (45,5)
	15-29, n (%)	4 (18,2)
	30-44, n (%)	2 (9,1)
	45-59, n (%)	2 (9,1)
	60-89, n (%)	2 (9,1)
	≥ 90 , n (%)	2 (9,1)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Ekulizumab podawano w dawkach określonych wcześniej na podstawie masy ciała, na podstawie wcześniejszych doświadczeń z chorymi z napadową nocną hemoglobinurią i danych farmakokinetycznych, aby upewnić się, że 95% chorych miało pełne i trwałe zahamowanie dopełniacza (w tym w okresach zwiększonej aktywności dopełniacza, np. infekcja lub zabieg chirurgiczny) i zapewnić maksymalne stężenie (50–700 mg / ml) w docelowym zakresie. Dawki podawano we wlewie dożylnym trwającym około 1 do 4 godzin według decyzji badacza. Jeśli konieczna była PE / PI, w ciągu 1 godziny od zakończenia leczenia podawano dodatkową dawkę ekulizumabu (300 mg (jeśli wcześniejsza dawka EKU wynosiła 300 mg) lub 600 mg (jeśli wcześniejsza dawka wynosiła ≥ 600 mg)).</p> <p>Schemat dawkowania EKU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≥ 40 kg – faza indukcji 900 mg co tydzień x4 i fazy podtrzymująca 1200 mg w 5 tyg. i potem 1200 mg co 2 tyg.; • masa ciała od 30 do <40 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x2 i fazy podtrzymująca 900 mg w 3 tyg. i potem 900 mg co 2 tyg.; 		

aHUS-C10-003 [Greenbaum 2016]

- masa ciała od 20 do <30 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x2 i fazy podtrzymująca 600 mg w 3 tyg. i potem 600 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 10 do <20 kg – faza indukcji 600 mg co tydzień x1 i fazy podtrzymująca 300 mg w 2 tyg. i potem 300 mg co 2 tyg.;
- masa ciała od 5 do <10 kg – faza indukcji 300 mg co tydzień x1 i fazy podtrzymująca 300 mg w 2 tyg. i potem 300 mg co 3 tyg.;

Ekspozycja na EKU wyniosła średnio 5,5 mies. (SD: 1,3 mies.).

Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy zostali zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* 14 dni lub więcej przed rozpoczęciem leczenia lub otrzymali profilaktycznie antybiotyki do 2 tygodni po szczepieniu przeciwko meningokokom, aby uniknąć opóźnienia rozpoczęcia leczenia. Chorzy w wieku 2 lat otrzymywali profilaktykę antybiotykową przez cały okres leczenia, ponieważ w tamtym czasie nie było szczepionki dla osób w tej grupie wiekowej.

PUNKTY KOŃCOWE

- całkowita odpowiedź cTMA;
- normalizacja hematologiczna;
- normalizacja liczby płytek krwi;
- normalizacja stężenia LDH;
- poprawa stężenia kreatyniny w osoczu;
- szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR)
 - zaprzestanie dializ;
 - zmiana jakości życia;
 - bezpieczeństwo.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia zostały wykorzystane w ramach analizy z wykorzystaniem metody „propensity scoring”, dane dotyczące bezpieczeństwa – w zestawieniu „naive”.

*IVS3-2; p.Arg59Stop (c.175 C > T); p.Tyr189Asp (c.565 T > G)

**p.Ser1191Leu i p.Val1197Ala; p.Ser1191Leu

***p.Ile340Thr (1019T > C) i p.Gly424Asp (1271G > A); p.Gly269Ser

^p.Arg102Glyc (c.304C > G)

^^po zakończeniu badania, chorzy z aHUS które wystąpiło <1 r.ż. i udowodnioną proteinurią (n=3) zostali zweryfikowani pod kątem mutacji DGKE

^^^w tym 1 chory, który otrzymał dializy na początku badania i przerwał je w czasie „okienka w czasie rozpoczęcia badania” przed pierwszą dawką EKU

7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 57.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Levy 2019 abstrakt konferencyjny	metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący wpływu miejsca podania infuzji RAW i EKU (w domu/ w szpitalu) na produktywność chorego.	Levy A., Chen PGF., Tomazos I. <i>PRO5: Comparing productivity losses from treating atypical hemolytic uremic syndrome patients in the United States with eculizumab or ravulizumab in an infusion clinic or at home.</i> Value in health 2019
Wang 2020 abstrakt konferencyjny	metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący modelu minimalizacji kosztów porównującego RAW i EKU w leczeniu aHUS.	Wang Y. Johnston K, Popoff E. i in. <i>PRO36: A US cost-minimization model comparing lifetime per-patient costs for ravulizumab and eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome.</i> Value in health 2020

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Cataland 2019	metodyka	Badanie dotyczące metod pomiaru stopnia inhibicji białka C5 u chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy leczonych rawulizumabem.	Cataland S., Ariceta G., Chen P. i in. <i>Discordance between free C5 and CH50 complement assays in measuring complement C5 inhibition in patients with aHUS treated with ravulizumab.</i> Blood 2019; 134 (Supplement_1): 1099

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali NICE

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

Tabela 59.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 60.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych

7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 63.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	NIE Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdziały 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział 3.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdziały 3.2, 7.4
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział 7.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział 7.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdziały 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział 3.16

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	18
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	25
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	30
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ALXN1210-aHUS-311 (<i>Rondeau 2020</i>), ALXN1210-aHUS-312 (<i>Ariceta 2020, Tanaka 2020</i>), aHUS-C08-002 (<i>Badanie 1 Legendere 2013</i>), aHUS-C08-003 (<i>Badanie 2 Legendere 2013</i>), aHUS-C10-004 (<i>Fakhouri 2016</i>) oraz aHUS-C10-003 (<i>Greenbaum 2016</i>) wg zaleceń Cochrane	37
Tabela 5. Całkowita odpowiedź cTMA wraz z jej komponentami	42
Tabela 6. Stadium PChN przed rozpoczęciem badania i po 183 dniach leczenia	43
Tabela 7. Całkowita odpowiedź cTMA wraz z jej komponentami	46
Tabela 8. [REDACTED]	50
Tabela 9. Odpowiedź cTMA	51
Tabela 10. Czas do wystąpienia odpowiedzi cTMA	51
Tabela 11. [REDACTED]	52
Tabela 12. [REDACTED]	52
Tabela 13. [REDACTED]	53
Tabela 14. [REDACTED]	54
Tabela 15. [REDACTED]	54
Tabela 16. [REDACTED]	54
Tabela 17. [REDACTED]	55

Tabela 18.	[REDACTED]	56
Tabela 19.	[REDACTED]	56
Tabela 20.	[REDACTED]	57
Tabela 21.	[REDACTED]	58
Tabela 22.	[REDACTED]	59
Tabela 23.	[REDACTED]	59
Tabela 24.	[REDACTED]	60
Tabela 25.	[REDACTED]	60
Tabela 26.	[REDACTED]	61
Tabela 27.	[REDACTED]	61
Tabela 28.	[REDACTED]	62
Tabela 29.	[REDACTED]	63
Tabela 30.	[REDACTED]	64
Tabela 31.	[REDACTED]	64
Tabela 32.	[REDACTED]	64
Tabela 33.	[REDACTED]	65
Tabela 34.	[REDACTED]	66
Tabela 35.	[REDACTED]	66
Tabela 36.	[REDACTED]	66
Tabela 37.	[REDACTED]	67

Tabela 38. [REDACTED]	67
Tabela 39. Częstość występowania zgonów	69
Tabela 40. Częstość występowania działań niepożądanych	69
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	70
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	72
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych	74
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych	75
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	76
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	79
Tabela 47. Działania niepożądane	87
Tabela 48. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ chorych leczonych lekiem Ultomiris® nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza i chorych z PNH leczonych ekulizumabem	92
Tabela 49. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z aHUS leczonych lekiem Ultomiris® w badaniu ALXN1210-aHUS-311	93
Tabela 50. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z aHUS leczonych lekiem Ultomiris® w badaniu ALXN1210-aHUS-312	95
Tabela 51. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®	98
Tabela 52. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®	99
Tabela 53. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rawulizumabu w populacji docelowej	112

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań - interwencja.....	114
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań - komparator.....	114
Tabela 56. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	115
Tabela 57. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	137
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	139
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	139
Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	140
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	141
Tabela 62. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	141
Tabela 63. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	142

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	116

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
Badve 2016	Badve S. V., Palmer S. C., Hawley C. M. i in., Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials, <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016, 31: 1425-1436
Chandran 2007	Chandran V., Bhella S., Schentag C. i in., Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007, 66 (7): 936-9
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dobrek 2016	Dobrek Ł., Thor P. J., Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej, <i>Postępy Biochemii</i> 2016, 62 (4): 482-494
EMA 2016	European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency, 15 September 2016, 1-12
Hartung 2016	Hartung E.A., Biomarkers and surrogate endpoints in kidney disease, <i>Pediatr Nephrol.</i> 2016; 31(3): 381-391
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 30.09.2020 r.)
Ioannidis 2001	Ioannidis J.P., Haidich A.B., Pappa M. i in. <i>Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies.</i> <i>JAMA</i> 2001; 286: 821–830
KIReports 2020	https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31237-7/pdf - KIReports 2020
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269
PTN 2019	Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 28.09.2020 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania włączone do analizy	
Dane od Wnioskodawcy	Indirect comparison of eculizumab and ravulizumab using propensity scoring. 2020
Ariceta 2020	Ariceta G., Dixon B., Kim S. i in. <i>The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.</i> <i>Kidney International</i> 2021, 1-13
Fakhouri 2016	Fakhouri F., Hourmant M., Cempistol J. i in. <i>Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm open-label trial.</i> <i>Am J Kidney Dis</i> 2016
Greenbaum 2016	Greenbaum L., Fila M., Ardissino G. i in. <i>Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome.</i> <i>Kidney International</i> 2016
Legendere 2013	Legendere C. M., Licht C., Muus P. i in. <i>Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome.</i> <i>N Engl J Med</i> 2013; 368:23
Rondeau 2020	Rondeau E., Scully M., Ariceta G., i in., <i>The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment,</i> <i>Kidney International</i> , 97, 1287–1296, 2020
Tanaka 2020	Tanaka K., Adams B., Aris A. i in. <i>The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab.</i> <i>Pediatric Nephrology</i> 2021; 36:889-898
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2020	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 10.09.2020 r.)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
EMA 2019	https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ultomiris-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 10.09.2020 r.)
FDA 2019	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761108s001lbl.pdf (data dostępu: 10.09.2020 r.)
WHO UMC 2020	http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 10.09.2020 r.)