



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis problemu zdrowotnego; • Opis epidemiologii.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	9
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenez.....	12
3.4. Rozpoznawanie.....	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	29
3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	51
4. Interwencja - rawulizumab	52
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rawulizumabu	55
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	55

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	59
5. Komparatory	65
5.1. Ekulizumab	65
6. Efekty zdrowotne.....	71
7. Rodzaj i jakość dowodów	73
8. Kierunki analiz	74
8.1. Analiza kliniczna.....	74
8.2. Analiza ekonomiczna	79
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	80
9. Załączniki	81
9.1. Opis stosowanych skal.....	81
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83
10. Spis tabel	84
11. Bibliografia.....	85

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AChR	ang. <i>acetylcholine receptor</i> – receptor acetylocholinowy
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
AKI	ang. <i>acute kidney injury</i> – ostre uszkodzenie nerek
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
CKCUHW	ang. <i>Children's Kidney Centre University Hospital of Wales</i> – centrum nefrologii dziecięcej szpitala uniwersyteckiego w Walii
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
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESID/ERN RITA	ang. <i>European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases</i> – Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności oraz Europejska sieć referencyjna ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych
ESRD	ang. <i>end stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
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
GGN	górna granica normy
gMG	ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> – uogólniona miastenia rzekomoporaźna
GRPTN	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUS	ang. <i>hemolytic uremic syndrome</i> – zespół hemolityczno-mocznicowy
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
MZ	Minister Zdrowia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLG	ang. <i>plasminogen</i> - plazminogen
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – nocna napadowa hemoglobinuria
SLE	ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> – toczeń rumieniowaty układowy
THBD	ang. <i>thrombomodulin</i> - trombomodulina
TMA	ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> – mikroangiopatia zakrzepowa
TTP	ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> – zakrzepowa plamica małopłytkowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>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.</p>
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	<p>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®).</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź cTMA; • normalizacja hematologiczna; • normalizacja liczby płytek krwi; <ul style="list-style-type: none"> • 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

badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
-

-
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Ultomiris® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):

- u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Produkt leczniczy Ultomiris® jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab [ChPL Ultomiris®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała ≥ 10 kg. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Ultomiris®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, D59.3) to rzadko występujący rodzaj mikroangiopatii zakrzepowej, charakteryzujący się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością oraz upośledzeniem pracy nerek. U podstaw aHUS leżą zmiany genetyczne powodujące nieprawidłowe funkcjonowanie ścieżki alternatywnej aktywacji układu dopełniacza, co prowadzi do jego nadmiernej aktywacji skutkującej ostatecznie powstaniem mikrozakrzepów. Do rozwinięcia się choroby dochodzi poprzez wystąpienie czynnika aktywującego takiego jak np. uraz, ciąża, infekcja wirusowa, zabieg operacyjny lub samoistnie – głównie u chorych ze zmianami genetycznymi w obrębie kluczowych dla wystąpienia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego genów [Raina 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

U podstaw wystąpienia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego leżą genetyczne bądź nabyte nieprawidłowości w mechanizmach regulujących aktywność ścieżki alternatywnej układu dopełniacza. Na skutek przewlekłej aktywacji układu dopełniacza dochodzi do uszkodzeń komórek śródbłonna, następnie do aktywowania procesów koagulacyjnych i płytek krwi, co w konsekwencji prowadzi do powstawania mikrozakrzepów w małych naczyniach krwionośnych, odpowiedzialnych za postępujące niedotlenienie narządów wewnętrznych i zaburzenia w ich funkcjonowaniu [Dixon 2018].

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

Istnieją trzy drogi aktywacji układu dopełniacza:

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

Każda z nich prowadzi do powstania konwertazy C3, inicjującej powstanie kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*), który niszczy komórki docelowe na drodze lizy. Ścieżka alternatywna układu dopełniacza aktywuje wrodzoną część układu odpornościowego w sytuacji braku przeciwciał. Białko C3b po przyłączeniu się do powierzchni komórki rozpoznanej jako obca ulega aktywacji i łączy się z czynnikiem B, tworząc konwertazę C3 (C3b). Konwertaza ta rekrutuje większą liczbę cząstek C3b, prowadząc do stworzenia na błonie komórkowej kompleksu C5, odpowiedzialnego z kolei za powstanie MAC, a w konsekwencji zniszczenie komórki. Droga alternatywna układu dopełniacza posiada elementy regulatorowe, których rolą jest zapobieganie nieuzasadnionej depozycji białka C3b na powierzchni zdrowych komórek, co chroni je przed opisanym powyżej mechanizmem zniszczenia. Do regulatorów aktywności ścieżki alternatywnej należą czynniki FI i FH oraz trombomodulina. Czynniki FH wiąże się do kompleksu C3b, promując jego rozbiecie przez czynnik FI, co zapobiega tworzeniu konwertazy C3. Z kolei rolą trombomoduliny jest degradacja kompleksów C3a i C3b. Każda zmiana funkcjonalności wspomnianych regulatorów

aktywności ścieżki alternatywnej układu dopełniacza prowadzi do jego nadmiernej aktywacji [Raina 2019].

Nadmierna aktywność ścieżki alternatywnej aktywacji układu dopełniacza w przebiegu aHUS wynika z obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi FH, lub z mutacji w obrębie genów kodujących białka FH, FB, FI, C3 lub trombomodulinę. Białko C3 tworzy skupiska w obrębie kłębuszków nerkowych i arterioli, aktywując układ dopełniacza. Powstanie MAC skutkuje wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej, szczególnie w obrębie nerek [Raina 2019, Berger 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Diagnostyka HUS jest problematyczna ze względu na rzadkie występowanie choroby, różnorodność objawów oraz ilość potencjalnych czynników wywołujących [Szczepańska 2016]. W przypadku aHUS zarówno u dzieci, jak i młodych dorosłych występują niespecyficzne objawy choroby tj.: bledność, wymioty, zmęczenie, senność. Może występować bezmocz lub skąpomocz z obrzękiem obwodowym lub bez, znaczne nadciśnienie w wyniku ostrego uszkodzenia nerek lub niedokrwienia spowodowanego przez mikroangiopatie zakrzepowe (TMA). Połowa dzieci i większość dorosłych wymaga dializy podczas przyjęcia do szpitala. Objawy pozanerkowe obserwuje się u 20% chorych, najczęstsze jest zajęcie OUN (10% chorych) z objawami tj.: drażliwość, senność, napady padaczkowe, podwójne widzenie, ślepotą korową, niedowład połowiczny lub porażenie połowiczne, otępienie i śpiączka [Nester 2012].

Zmienność prezentowanych objawów oraz brak możliwości wykluczenia innych form TMA jest przyczyną wielu trudności w rozpoznaniu aHUS. Dodatkowym źródłem opóźnienia w procesie stawiania diagnozy może być nieuwzględnienie, że wiele innych zaburzeń, szczególnie choroby autoimmunologiczne, takie jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i złośliwe nadciśnienie tętnicze, może objawiać się podobnie do aHUS lub TTP. Z kolei aHUS i TTP mogą współistnieć z SLE i powiązanymi stanami. W większości przypadków opóźnienie w potwierdzeniu rozpoznania aHUS i w rozpoczęciu skutecznej terapii skutkują koniecznością dializy lub przeszczepienia nerki lub zgonem chorego w ciągu roku. aHUS należy brać pod uwagę, gdy nie można zidentyfikować żadnej innej choroby, która odpowiadałaby za przedmiotowe i podmiotowe objawy, a zwłaszcza gdy ogólnoustrojowy poziom dopełniacza C3 jest niski [Laurence 2012, Nester 2012]. Ograniczenia dostępu do specjalistycznych badań

laboratoryjnych (w tym genetycznych) jest kolejnym aspektem utrudniającym rozpoznanie [Szczepańska 2016].

Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA) posiadają trzy wspólne cechy:

- kliniczne objawy związane z niedokrwieniem narządów wtórnym do zakrzepicy w drobnych naczyniach;
- niedokrwistość hemolityczna z ujemnym testem Coombsa (istnieją wyjątki);
- małopłytkowość i obecność schistocytów w obrazie krwi obwodowej.

Przedstawione kryteria, z wyjątkiem pierwszego, definiowane są z wykorzystaniem odpowiednich badań laboratoryjnych, dlatego też diagnostyka laboratoryjna ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania i różnicowania spektrum chorób z obrazem TMA [GRPTN 2019].

W ustaleniu rozpoznania aHUS na podstawie obrazu klinicznego, pomocne mogą okazać się następujące badania:

- morfologia krwi obwodowej;
- badania biochemiczne krwi;
- badanie moczu;
- badania układu krzepnięcia;
- badania serologiczne;
- badania mikrobiologiczne;
- badania układu dopełniacza [Zawilska 2018].

Rozwój genetyki i biologii molekularnej umożliwił klasyfikację TMA według przyczyn, dzięki temu opracowano i wdrożono określone metody leczenia. Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są:

- amplifikacja DNA toksyny Shiga wytwarzanej przez *Escherichia coli* (STEC) w kale lub wymazie z odbytu w STEC-HUS;
- ocena serologiczna pod kątem silnie obniżonej aktywności ADAMTS13 w TTP;
- analiza genów związanych z dopełniaczem pod kątem mutacji w aHUS.

Ponieważ z TMA może wiązać się wiele innych schorzeń, w tym: infekcja, złośliwy nowotwór, skutki ekspozycji na lek, przeszczepienie, złośliwe nadciśnienie tętnicze, przypadłości

związane z ciążą (głównie po porodzie) oraz rozszkana koagulacja wewnątrznaczyniowa, w rozpoznaniu TMA wykorzystuje się szeroko pojętą diagnostykę różnicową [Fox 2018].

Rozpoznanie TMA

Rozpoznanie TMA obejmuje zbadanie podstawowych kryteriów laboratoryjnych hemolizy mikroangiopatycznej: schistocytów w rozmazie krwi obwodowej, niskiego poziomu haptoglobiny oraz obniżenia wyjściowej hemoglobiny. Zmianom tym zwykle towarzyszy trombocytopenia. Podczas gdy dla TTP typowe jest znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi, w aHUS obserwuje się znacznie wyższą liczbę płytek krwi, która przy pierwszej prezentacji może być prawie normalna. Schistocyty są warunkiem *sine qua non* TMA, chociaż mogą występować rzadko przy początkowej prezentacji (mniej niż 1 na pole mikroskopowe o dużej mocy). Ponieważ nienaruszona funkcja siateczkowo-śródbłonkowa i śledziony jest zdolna do usuwania czerwonych krwinek z uszkodzonymi błonami z obwodu przez kilka dni, pomimo innych laboratoryjnych i klinicznych objawów TMA powinno się codziennie monitorować rozmazy krwi obwodowej w celu oceny zmian w częstotliwości występowania schistocytów. W przypadku braku obwodowych schistocytów przydatne może okazać się wykonanie biopsji, ponieważ charakterystyczne cechy TMA w tkankach mogą nadal być obecne. Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) zwykle co najmniej 2-krotnie przekraczające GGN, jest charakterystyczny dla TMA (praktycznie zawsze >600 iu/l). Chociaż podwyższony poziom LDH jest często przypisywany trwającej hemolizie, obserwowany poziom może być nieproporcjonalny do stopnia zniszczenia krwinek czerwonych obrazowanego zmianami w bilirubinie pośredniej i hemoglobinie. Po zainicjowaniu wymiany plazmy poziom LDH może dramatycznie spaść zarówno w TTP, jak i aHUS, zwykle jednak nie normalizuje się w aHUS po leczeniu jedynie wymianą plazmy. Nie wszystkie te zmiany są konieczne do rozpoznania TMA [Laurence 2012, Laurence 2016].

Dla potwierdzenia rozpoznania TMA w pierwszym etapie należy określić:

- wyniki morfologii krwi obwodowej (ze stwierdzeniem liczby płytek krwi $<150\ 000/\mu\text{l}$ lub spadek o $\geq 25\%$ w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania, jeśli dostępne);
 - niedokrwistość oraz zwiększoną retikulocytozę;
 - wyniki odczynu Coombsa (wynik negatywny wyklucza autoimmunologiczne tło hemolizy);
-

- aktywność LDH i stężenie haptoglobiny (odpowiednio, wysokie i niskie wartości świadczą o hemolizie);
- stężenie bilirubiny (mniejsze znaczenie) [GRPTN 2019].

Pomocna w różnicowaniu TTP i HUS jest ocena czynności nerek (określenie stężenia kreatyniny, wyliczenie eGFR oraz ocena białkomoczu). Ocena układu krzepnięcia należy do badań wykonywanych rutynowo podczas rozpoznania TMA [GRPTN 2019].

Wykluczenie STEC-HUS

U chorych z cechami TMA niezbędne jest rozróżnienie pomiędzy TTP, STEC-HUS i aHUS. U większości chorych z STEC-HUS (95%), objawy TMA poprzedza biegunka lub krwiste wypróżnienia (należy ocenić STEC, niezależnie od tego, czy w stolcu obecna jest krew) [Laurence 2016, Wieliczko 2019]. Biegunka w aHUS może być objawem niedokrwiennego zapalenia jelita grubego. Zapalenie jelit, które nie jest spowodowane przez STEC, może wywołać aHUS. Rozpoznanie STEC-HUS nie może opierać się jedynie na objawach, powinno zostać potwierdzone badaniami [Sawai 2014]. Biorąc pod uwagę zmienność kompetencji między laboratoriami, należy zastosować zarówno testy PCR, jak i testy hodowlane na obecność bakterii *E. coli* wytwarzających toksynę Shiga. Badania w kierunku obecności *Escherichia coli* (przede wszystkim serotypy O157:H7 i O104:H4) powinny być wykonane u większości chorych. W przypadku współistniejących objawów TMA i zapalenia płuc zaleca się kontrolę pod kątem zakażenia paciorkowcem zapalenia płuc (wynik odczynu Coombsa może być dodatni). Dodatni odczyn Coombsa może towarzyszyć TMA związanej z chorobami autoimmunologicznymi oraz być obecny u chorych, którzy wcześniej byli biorcami krwi. W celu wykrycia obecności Shiga-toksyny, wyhodowania bakterii patogennych lub serologicznej identyfikacji produkowanych przez te szczepy lipopolisacharydów bada się próbki stolca lub wymazy z okolic odbytu. STEC-HUS, który nie reaguje na zwykłe leczenie wspomagające, może zdemaskować aHUS u chorego [Laurence 2016, GRPTN 2019].

Wykluczenie TTP

Konwencjonalnie TTP rozpoznawano na podstawie występowania mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, trombocytopenii, labilnych zaburzeń psychoneurotycznych, gorączki oraz niewydolności nerek. Odkrycie ADAMTS13 pozwoliło stwierdzić, że 60–90% chorych z TTP wykazuje jej wyraźnie zmniejszoną aktywność do poziomu $<5\%$. Ponieważ niektórzy chorzy mogą wykazywać klasyczne objawy TTP i mieć normalny lub nieznacznie

obniżony poziom aktywności ADAMTS13 do ustalenia rozpoznania konieczna może być diagnostyka różnicowa [Sawai 2014].

Objawy kliniczne związane z układami narządów

Nieprawidłowościom laboratoryjnym przypisanym TMA muszą towarzyszyć objawy kliniczne związane z co najmniej jednym układem narządów (objawy neurologiczne, zaburzenia czynności nerek, objawy żołądkowo-jelitowe, objawy sercowo-naczyniowe, objawy płucne, objawy wzrokowe, objawy kostno-mięśniowe oraz związane z naczyniami obwodowymi) jednakże zarówno aHUS, jak i TTP mogą wpływać na każdą tkankę. W około 20% początkowych przypadków aHUS stwierdza się niewielki wpływ lub jego brak na stężenie kreatyniny w surowicy, choć zwykle występuje mikroskopijny krwiomocz i mikroalbuminuria. Typowa TTP obejmuje nerki w ponad 50% przypadków, chociaż z dużo mniejszym nasileniem niż aHUS lub HUS. Jedynym wyjątkiem od powszechnego zajęcia tkanek w TMA jest zajęcie płuc, które praktycznie nigdy nie występuje w TTP, natomiast często występuje w nieleczonym aHUS [Laurence 2016, Wieliczko 2019].

Bezwzględna liczba płytek krwi i wartość kreatyniny w surowicy

Sugerowano, że cięższa małopłytkowość (liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$) oraz łagodniejsze zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $<200 \mu\text{mol/l}$) mogą być pomocne w odróżnieniu TTP od aHUS, jednak kryteria te nie są ani czułe, ani specyficzne [Fox 2018], jednak mogą służyć jako prawdopodobne rozpoznanie TTP lub aHUS. W przypadku gdy stan chorego nie jest związany z trwającą chorobą aktywującą układ dopełniacza (tj.: choroba autoimmunologiczna, infekcja, nowotwór, stosowanie niektórych leków), liczba płytek krwi $>30\ 000/\text{mm}^3$ w chwili prezentacji jest bardzo nietypowa w TTP, ale klasyczna dla aHUS. W aHUS przeważają typowe mikroskrzepliny fibrynowe (nie skrzepy płytek krwi) przy mniejszym zużyciu płytek krwi. Mediana liczby płytek krwi w aHUS wynosi od $30\ 000/\text{mm}^3$ do $40\ 000/\text{mm}^3$. W rzeczywistości, liczba płytek krwi w normalnym zakresie występuje nawet w 20% przypadków aHUS w chwili prezentacji choroby [Laurence 2016].

W przypadku stężenia kreatyniny w surowicy, wartości $>2,3$ mg/dl ($200 \mu\text{mol/l}$) są niezwykle w przypadku TTP. Skorygowany iloraz szans dla aHUS vs TTP wynosi 9,1 dla wartości kreatyniny w surowicy przekraczających 1,7-2,3 mg/dl (150 - $200 \mu\text{mol/l}$) [Laurence 2016]. Według Japońskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang. *acute kidney injury*) w przypadkach pediatrycznych następuje gdy stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone do poziomu 1,5-krotnie wyższego niż referencyjne

wartości w oparciu o wiek i płeć chorego. W przypadkach osób dorosłych należy zastosować kryteria diagnostyczne AKI [Sawai 2014].

Aktywność ADAMTS13

TTP można odróżnić od aHUS również na podstawie testów ADAMTS13. Eksperci nie są zgodni co do wartości punktu odcięcia ($<5\%$ czy $<10\%$ prawidłowej aktywności). Zmniejszenie aktywności poniżej 5%-10% normalnego poziomu jest charakterystyczne dla TTP, nie jest obserwowane w aHUS lub STEC-HUS. Niezwykle ważne jest pobranie krwi do analizy ADAMTS13 przed zabiegiem plazmaferezy (interpretacja wartości uzyskanych po rozpoczęciu terapii osoczowej jest trudna). Należy uwzględnić, że każdy proces chorobowy, prowadzący do uszkodzenia śródbłonna, uwalnia do układu krążenia multimery vWF, które mogą wiązać się z ADAMTS13 w osoczu i obniżać poziom aktywności poniżej normalnego zakresu dla zdrowych osób, jednakże stany te nie zmniejszą aktywności ADAMTS13 do zakresu diagnostycznego TTP, ani też nie będą związane z inhibitorem ADAMTS13 [Laurence 2016, GRPTN 2019].

Ocena niewłaściwej aktywacji układu dopełniacza

Nieprawidłowości w regulacji układu dopełniacza są jedną z głównych przyczyn aHUS. Rozpoznanie aHUS spowodowanego nieprawidłową aktywacją dopełniacza stało się krytyczne ze względu na eculizumab, który jest skuteczną metodą terapeutyczną, zatwierdzoną do leczenia chorych z aHUS w Europie i USA. Ostateczne rozpoznanie niewłaściwej aktywacji dopełniacza u chorych z aHUS jest trudne, ponieważ niektórzy chorzy wykazują normalne poziomy stężenia składników układu dopełniacza w surowicy, istnieje wiele białek regulujących dopełniacz, co utrudnia podjęcie decyzji, które białko regulujące układ dopełniacza jest odpowiedzialne za rozwój aHUS u konkretnego chorego [Sawai 2014]. Kompleksowa analiza pozwala na oznaczenie w osoczu lub surowicy chorych z TMA składowych dopełniacza C3 i C4, czynników B, I i H, Bb, C3d i C4d oraz rozpuszczalnej formy kompleksu MAC. Możliwa jest również ocena całkowitej aktywności dopełniacza i aktywności ścieżki alternatywnej. Głównym problemem jest brak standaryzacji badań, zróżnicowana metodyka specyficzna dla danego laboratorium, brak powszechnie akceptowanych norm, a w związku z tym brak możliwości porównywania wyników pomiędzy ośrodkami oraz ograniczona dostępność do tego typu badań [GRPTN 2019].

Korelacje pomiędzy aktywnością lub poziomem poszczególnych składowych dopełniacza nie korelują z przebiegiem klinicznym aHUS, w pewnym odsetku przypadków nie znajduje się

żadnych odchyłeń w badaniach składowych dopełniacza. W części przypadków nie udaje się uzyskać materiału do badania przed rozpoczęciem leczenia osoczem i/lub plazmaferezą. Wskazuje się ponadto na dużą podatność oceny składowych dopełniacza w osoczu i surowicy na błędy przedanalizacyjne. Oczekiwany, najbardziej typowy panel wyników u chorego z aHUS to:

- prawidłowe stężenie C4;
- obniżone stężenie C3, CFH i CFB oraz aktywność CH50 i AH50;
- podwyższony poziom Bb i sMAC (sC5b-9).

Brak jest jednoznacznych wyników badań dotyczących czułości i specyficzności parametrów serologicznych opisujących układ dopełniacza osobno lub w zestawieniach dla rozpoznania aHUS [GRPTN 2019].

Diagnostyka genetyczna

W aHUS diagnostyka genetyczna nie ma znaczenia z punktu widzenia ustalenia rozpoznania i wskazań do leczenia. Najważniejsze jej cele to:

- potwierdzenie genetycznego podłoża choroby;
- ustalenie rokowania (głównie ryzyka progresji do schyłkowego stadium niewydolności nerek);
- ocena ryzyka wystąpienia nawrotów choroby;
- ustalenie postępowania związanego z kwalifikacją do przeszczepienia nerki, a następnie - sposobu leczenia biorcy. [GRPTN 2019].

Diagnostyka histopatologiczna

TMA jest określeniem histologicznym, ogólnie opisującym zmiany początkowo dokonujące się w strukturze naczyń tętniczych oraz naczyń włosowatych. TMA stanowi stałą część obrazu szeregu zespołów klinicznych. Cechą wspólną tych zespołów są powtarzające się epizody uszkodzenia komórek śródbłonna z tworzeniem zakrzepów w okresie ostrym, głównie w drobnych naczyniach tętniczych i włosowatych oraz ich patologiczna przebudowa w okresie przewlekłym, z towarzyszącym uszkodzeniem niedokrwiennym struktur zaopatrywanych przez te naczynia. Powikłania nerkowe obserwowane są w większości zespołów, dlatego upośledzenie czynności wydalniczej nerek jest stałym i wiodącym objawem klinicznym TMA. Mimo, że wykonanie biopsji nerki umożliwia postawienie jednoznacznego rozpoznania TMA,

nie jest wykonywana powszechnie, zwłaszcza gdy obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych nie budzą wątpliwości lub też występują przeciwwskazania do wykonania tej procedury. W przypadkach przebiegających podostro lub przewlekłe, w których obraz kliniczny nie jest charakterystyczny, a wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne należy rozszerzyć wskazania do wykonania biopsji nerki, odkładanie w czasie decyzji grozi nieodwracalną utratą czynności wydalniczej nerek. Wykonanie biopsji ma również znaczenie w ocenie aktywności procesu chorobowego, stopnia zaawansowania, ewentualnego współwystępowania innych procesów patologicznych, co z kolei jest pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i ma znaczenie rokownicze [GRPTN 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*) jest ciężkim zaburzeniem, które często ma komponent genetyczny i jest wynikiem nadmiernej, długotrwałej aktywacji układu dopełniacza na drodze alternatywnej. Choroba wpływa na funkcjonowanie wielu organów, charakteryzuje się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością i zaburzeniami czynności nerek, wynikającymi z przebiegu mikroangiopatii zakrzepowej w małych naczyniach krwionośnych [Yan 2020].

Układ dopełniacza stanowi część wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

Zmiany genetyczne prowadzące do niewłaściwej aktywacji alternatywnego szlaku dopełniacza poprzez utratę lub zwiększenie funkcji białka powodują predyspozycje do aHUS. Tzw. genetyczny aHUS tj. aHUS z możliwymi do zidentyfikowania mutacjami predysponującymi do zachorowania stanowi około 60% wszystkich przypadków atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Geny, w których zmiany zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia aHUS obejmują:

- CFH – czynnik H (ang. *complement factor H*);
- MCP (CD46) – białko kofaktora błonowego (ang. *membrane cofactor protein*);
- C3 – czynnik 3 dopełniacza (ang. *complement component 3*);
- CFI – czynnik I dopełniacza (ang. *complement factor I*);
- CFB – czynnik dopełniacza B (ang. *complement factor B*);

- THBD – trombomodulina (ang. *thrombomodulin*);
- PLG – plazminogen (ang. *plasminogen*);
- DGKE – kinaza diacyloglicerolową epsilon (ang. *diacylglycerol kinase epsilon*).

Znajomość profilu genetycznego chorego ułatwia diagnozę oraz planowanie terapii, pozwala także na przewidywanie przebiegu choroby [Lee 2020].

Za kluczową nieprawidłowość prowadzącą do aktywacji śródbłonna i płytek krwi, a w konsekwencji do TMA, uważa się rozregulowanie alternatywnego szlaku dopełniacza w wyniku wyzwalacza środowiskowego u osoby podatnej na czynniki genetyczne. Patogenne mutacje w genach kodujących czynniki H, B, I i 3 oraz białko kofaktora błonowego (CD46) są wykazywane u 40-60% chorych. Autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi H oraz mutacje w GLE są rzadkimi przyczynami, które najczęściej występują u dzieci [Neave 2019].

Wszystkie ścieżki aktywacji prowadzą finalnie do powstania konwertazy C3, która inicjuje tworzenie kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*) C5-9 odpowiedzialnego za rozpad komórek na drodze lizy [Raina 2019]. Liza komórek następuje, gdy zewnątrzkomórkowy dopływ wapnia zaburza homeostazę wewnątrzkomórkową, powodując niewydolność mitochondriów. Liza komórek zachodzi już po 30 minutach od powstania kompleksu MAC. Oprócz tego MAC ma właściwości prozapalne i prozakrzepowe [Berger 2019].

Atypową postać zespołu hemolityczno-mocznicowego określa się zwykle na podstawie pochodzenia genów niezwiązanych z niedoborem kobalaminy, paciorkowcami, bakteriami wytwarzającymi toksynę Shiga lub innymi infekcjami (grupa A, H1N1, HIV) [Yan 2020]. Natomiast wśród dzieci biegunka nie wywołana przez toksynę Shiga poprzedzała aHUS w 20-30% przypadków. Cięża jest również czynnikiem predysponującym do rozwinięcia się aHUS i najczęściej ujawnia się w okresie okołoporodowym [Sridharan 2018].

Przebieg naturalny

Początek aHUS jest idiopatyczny lub wtórny w stosunku do potencjalnych czynników wyzwalających, tj. infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki, ciąży, stosowania niektórych leków (np. chininy) oraz biegunki (nie wywołanej przez *E. coli*). Charakterystyczna dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego chroniczna i niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza skutkuje układowym uszkodzeniem śródbłonna, aktywacją leukocytów oraz płytek krwi, uszkodzeń mikronaczyniowych, a finalnie do uszkodzenia wielu organów

z powodu ich niedokrwienia. Efektem wspomnianej kaskady zdarzeń jest nagłe oraz postępujące uszkodzenie nerek, będące najczęstszą manifestacją aHUS. Objawy pozanerkowe występują u 20% chorych i najczęściej obejmują zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym (zaburzenia świadomości, drgawki lub ogniskowe deficyty neurologiczne u 8% dorosłych, 16% dzieci) oraz w układzie żołądkowo-jelitowym (przede wszystkim biegunka prodromiczna, która występuje u 28% chorych). Występują również niespecyficzne objawy – tj. zbyt niskie ciśnienie i złe samopoczucie – często związane z podstawowym zajęciem nerek. Ponadto czynniki wyzwalające aHUS mogą dodatkowo przyczyniać się do nasilenia objawów choroby [Zhang 2017].

Objawy kliniczne aHUS mogą być zmienne i obejmować, z różną częstotliwością, wszystkie układy narządów. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy może prowadzić do powstania zaburzeń:

- hematologicznych – bezwzględna lub względna trombocytopenia wraz z mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną są często, ale nie zawsze, obserwowane w trakcie choroby;
- nefrologicznych – chociaż uszkodzenie nerek jest najczęstszym objawem początkowej fazy choroby to obserwuje się również występowanie izolowanego białkomoczu lub krwimoczu;
- układu żołądkowo-jelitowego – zajęcie przewodu pokarmowego najczęściej objawia się biegunką, która może być krwawa i występuje nawet u 30% chorych. Dodatkowo występują również nudności i wymioty, zapalenie trzustki oraz objawy ze strony wątroby i okrężnicy;
- OUN - najczęściej występuje splątanie, encefalopatia, udar i drgawki;
- układu oddechowego – jednym z najczęstszych objawów aHUS jest zakażenie górnych dróg oddechowych. Obserwuje się również zajęcie dolnych dróg oddechowych, w tym nadciśnienie płucne. Możliwe jest także wystąpienie krwotoków płucnych;
- układu sercowo-naczyniowego – zaburzenia te występują u około 3-10% chorych i objawiają się zawałem lub zapaleniem mięśnia sercowego oraz kardiomiopatią rozstrzeniową lub niedokrwieną. U dzieci opisywane jest występowanie zgorzeli obwodowej i choroba dużych naczyń krwionośnych, takich jak tętnice szyjne, mózgowie, podobojczykowe i płucne;
- dermatologiczne – występują rzadko. Wśród objawów najczęściej są ropne i wrzodziejące lub martwicze zmiany skórne;

- okulistyczne – występuje rzadko. Do najczęściej występujących zalicza się okluzję tętnicy siatkówki i surowicze odwarstwienia siatkówki [Berger 2019].

Obraz kliniczny w przebiegu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego i strategia postępowania po postawieniu diagnozy są takie same, niezależnie od faktu czy choroba ma podłoże genetyczne, idiopatyczne, czy jest nabyta [Raina 2019].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Niezależnie od przyczyny wystąpienia, aHUS jest chorobą o poważnych konsekwencjach zdrowotnych i niepomyślnym rokowaniu. Śmiertelność wśród chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy wynosi 25%, około 50% chorych doświadcza schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*) [Raina 2019].

Kliniczna manifestacja i rokowanie w przebiegu choroby są częściowo zależne od rodzaju czynnika powodującego aHUS. Wykazano, że zmiany występujące w genach kodujących MCP lub CFI znacząco wpływały na wiek wystąpienia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Chorzy z mutacjami w genie kodującym CFH wykazywali zwiększone ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), podczas gdy u chorych ze zmianami w obrębie genu MCP obserwowano dłuższy czas przeżycia bez ESRD [Yoshida 2019]. Obecność mutacji w obrębie czynnika H układu dopełniacza wskazuje na gorsze rokowanie i słabszą odpowiedź na leczenie niż brak zmian w kluczowych dla wystąpienia aHUS genach [Yan 2020].

Prawidłowa diagnoza i szybkie wdrożenia leczenia mają kluczowe znaczenie dla obniżenia śmiertelności w przebiegu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego [Raina 2019].

Powikłania pozanerkowe dotyczące OUN, układu sercowo-naczyniowego, układu płucnego (krwotok płucny) oraz układu żołądkowo-jelitowego są powszechne i mogą wystąpić nawet w 20% przypadków [Yan 2020]. Powikłania objawiają się zaburzeniami:

- OUN – około 10-48% chorych wykazuje zajęcie układu nerwowego, co czyni go najpowszechniejszym powikłaniem. Obejmuje m.in. drażliwość, senność, drgawki, encefalopatię, podwójne widzenie, ślepotę korowa, niedowład połowiczny, porażenie połowiczne, otępienie i/lub śpiączkę. Objawy kliniczne są podobne do nadciśnienia tętniczego i chorób okluzyjnych. Rezonans magnetyczny mózgu ujawnia symetryczne i obustronne zmiany w zwojach podstawy mózgu, pniu mózgu i głębokiej istocie białej;

- układu sercowo-naczyniowego – około 10% chorych wykazuje powikłania tj. zawał lub zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatię i zarostową chorobę wieńcową. Chorzy z mutacjami w genach CFH i C3 obarczeni są wysokim ryzykiem zajęcia naczyń wieńcowych;
- naczyń obwodowych – występują rzadko, najczęściej u dzieci, u których mogą wystąpić zgorzeliny palców rąk i nóg;
- płucnymi – objawy płucne, głównie krwotok płucny i hipoksemia, są zgłaszane u chorych niewydolnością wielonarządową;
- żołądkowo-jelitowymi – zazwyczaj po przeszczepieniu narządu (po leczeniu inhibitorem kalcyneuryny) u chorych występuje kolka brzuszna, zaparcia, wzdęcia, zwężenie, niedrożność lub perforacja jelit [*Raina 2019*].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Wdrożenie leczenia inhibitorami układu dopełniacza skutkuje zazwyczaj szybką normalizacją liczby płytek krwi oraz stężenia LDH w osoczu. Powrót prawidłowych funkcji nerek i innych organów trwa dłużej i wymaga monitoringu. Potwierdzeniem prawidłowości diagnozy mikroangiopatii zakrzepowej wynikającej z aHUS jest ustąpienie trombocytopenii po rozpoczęciu leczenia inhibitorami układu dopełniacza. Jednym z parametrów wykorzystywanych do oceny stanu funkcjonowania nerek jest szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). W przypadku chorych na aHUS, którzy decydują się na przerwanie terapii, istotna jest dokładna obserwacja w celu wczesnego wykrycia objawów nawrotu choroby [*Cheong 2016*]. Ze względu na fakt, iż leczenie z wykorzystaniem inhibitorów układu dopełniacza zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, należy zapewnić chorym długoterminową ochronę przed infekcjami – przede wszystkim meningokokowymi – za pomocą szczepień ochronnych [*GRPTN 2019*].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Do analizy włączono punkty końcowe obejmujące:

- całkowitą odpowiedź cTMA;
- normalizację hematologiczną;
- normalizację liczby płytek krwi;
- normalizację stężenia LDH;
- poprawę stężenia kreatyniny w osoczu;

- szacowaną wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR);
- zaprzestanie dializ;
- zmianę jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

LDH określa skuteczność leczenia na podstawie odległości od wartości prawidłowej. Im poziom LDH jest bliższy wartościom prawidłowym, tym skuteczność leczenia jest większa. Wzrost aktywności LDH jest proporcjonalny do uszkodzeń tkanek [GRPTN 2019]. Poziom kreatyniny u chorych niedializowanych jest to parametr, który pozwala określić możliwe uszkodzenie nerek, a co za tym idzie m.in. rozpoznanie TMA [Lee 2020]. FDA akceptowała podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (co odpowiada około 57% spadkowi eGFR w oparciu o CKD-EPI) jako substytut punktu końcowego dla rozwoju niewydolności nerek [Hartung 2016]. Kolejnym istotnym punktem końcowym jest liczba płytek krwi. Im liczba ta jest bliższa wartościom prawidłowym, tym skuteczność leczenia jest większa. Wartość eGFR zmierzająca w kierunku zakresu wartości prawidłowych oznacza dobrą skuteczność leczenia. Podobnie wysoka częstość występowania cTMA oznacza wyższą skuteczność leczenia [Dane od Wnioskodawcy]. Poprawa jakości życia oceniana w skali FACIT-F to punkt końcowy zaprojektowany dla oceny wpływu zmęczenia na wykonywanie codziennych czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuję się poprawę od wartości początkowej o 3 punkty [Greenbaum 2020].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy lub zależny od dopełniacza (aHUS) jest najrzadszą z postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), z szacowaną częstością występowania 1-2 przypadki na milion osób [Nguyen 2014, Neave 2019].

Według danych zebranych przez północnowłoską sieci HUS całkowita roczna zapadalność na zespół hemolityczno-mocznicowy wynosi 0,61 na 100 000 osób, w tym około 12% przypadków rozpoznaje się jako atypową postać HUS [Ardissino 2015].

Chociaż początkowo uważano, że aHUS jest chorobą występującą jedynie u dzieci, obecnie jest oczywiste, że występuje ona również u dorosłych [Sridharan 2018]. Większość przypadków aHUS związana jest z występowaniem mutacji zlokalizowanych w genach kodujących białka wchodzące w skład układu dopełniacza. W populacji pediatrycznej aHUS w równym stopniu dotyka dzieci obu płci, natomiast u dorosłych obserwuje się go częściej

u kobiet niż u mężczyzn – ciąża jest jednym z czynników wyzwalających wystąpienie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego [Yan 2020].

Przypadki aHUS stanowią 5–10% wszystkich przypadków zespołów hemolityczno-mocznicowych. W związku z heterogenicznością przyczyn występowania tej choroby brak jest ogólnie przyjętych wytycznych dotyczących zarówno rozpoznawania, jak i leczenia [Jander 2013].

Podobieństwa występujących cech klinicznych pomiędzy głównymi rodzajami mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) sprawiają, że ich rozróżnienie bywa trudne. Ocena aktywności ADAMTS13 nie może być wykorzystana do ostatecznego wykluczenia rozpoznania TTP, jest jedynie uzupełnieniem oceny i diagnostyki aHUS i TTP. Jeżeli poziom ADAMTS13 wynosi $>5\%$, a chory jest oporny na wymianę osocza, wówczas istnieje większe prawdopodobieństwo, że rozpoznanie to aHUS. Jeśli rozpoznanie jest nadal wątpliwe, należy przeprowadzić badania przesiewowe pod kątem mutacji genów układu dopełniacza i przeciwciał [Nguyen 2014]. Rozpoznanie aHUS może być utrudnione również u chorych, u których nie występują objawy ogólnoustrojowe. Wiele przypadków może zostać błędnie rozpoznanych jako nadciśnienie tętnicze w wyniku braku wykonania biopsji nerki. W ramach rozpoznania należy niezwłocznie przeprowadzić testy pod kątem mutacji genetycznych, aby uniknąć przeoczenia rozpoznania nawracającego aHUS. Podejście tego typu ma kluczowe implikacje terapeutyczne, ponieważ TMA *de novo* ma ograniczone możliwości terapeutyczne, w przeciwieństwie do nawracającego aHUS po przeszczepie, który ma większą szansę na skuteczną terapię [Abbas 2018].

Rokowanie dotyczące aHUS jest bardzo zróżnicowane oraz zależy od patologii leżącej u podstaw choroby. Niektórzy chorzy mają tylko jeden epizod ostrego uszkodzenia nerek, bez wystąpienia nawrotów, u innych chorych występują liczne nawroty prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek. Istotne znaczenie dla rokowania mają właściwe rozpoznanie, rodzaj terapii oraz moment jej podjęcia. Rozpoznanie aHUS u chorych z pierwszym rzutem choroby wymaga czasu, dlatego postuluje się stosowanie plazmaferezy prawie u wszystkich chorych. Dalsze leczenie jest indywidualizowane w zależności od etiologii aHUS u danego chorego [Jander 2013].

Rokowanie w aHUS w przypadku dzieci jest poważne. U 25% dzieci pierwszy rzut choroby doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek. Jednakże wielu chorych, szczególnie tych

z deficytem czynnika H, niedoborem ADAMTS13 lub obecnością autooprzeciwciał, reaguje na leczenie plazmaferazą lub wlewami osocza [Żurowska 2012].

Pomimo aktywnego leczenia u 30% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), która może prowadzić do śmierci. Chociaż progresja aHUS do ESRD jest częstsza u dorosłych (46%), śmiertelność wyższa jest u dzieci (6,7%) [Mukherjee 2018].

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy to choroba w znaczący sposób obniżająca jakość życia zarówno osoby chorej, jak i jej rodziny. Dostępny obecnie na rynku produkt leczniczy Soliris® (ekulizumab) charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną, jednakże konieczność wykonywania wlewów w dwutygodniowych odstępach rzutuje negatywnie na codzienne życie osób z aHUS. Leczenie rawulizumabem może przynieść znaczące korzyści chorym i ich rodzinom w zakresie zmniejszenia obciążenia związanego z leczeniem, w związku z wlewami ograniczonymi do jednego na 8 tygodni. Można spodziewać się istotnego polepszenia jakości życia chorych poprzez zmniejszenie obciążenia infuzjami i innymi potencjalnymi konsekwencjami powtarzalnych nakłuć żylnych i wlewów, bez zmniejszenia skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii [Rondeau 2020]. Korzyści wynikające z możliwości zmniejszenia częstości wlewów bez utraty skuteczności leczenia mają szczególne znaczenie w zapewnieniu wyższej jakości życia w przypadku dzieci cierpiących na aHUS.

Liczebność polskiej populacji docelowej dla niniejszej analizy oszacowana została na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem w ramach *Programu lekowego Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)*, analizy weryfikacyjnej dla leku Soliris® oraz statystyk dotyczących refundacji ekulizumabu stosowanego w Programie lekowym dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie całkowitej populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana, wraz z rozbiciem na podgrupę dzieci i dorosłych.

Tabela 1.
Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Dzieci		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Dorośli		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Łącznie		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Źródło: [BIA Ultomiris®]

Uwzględniając udziały w rynku, wielkość populacji docelowej oraz odsetki dzieci oraz dorosłych chorych na podstawie statystyk NFZ oszacowano liczbę chorych, która będzie leczona z wykorzystaniem technologii wnioskowanej przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

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

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Dzieci		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Dorośli		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Łącznie – Liczba chorych, u których będzie stosowana technologia wnioskowana		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Źródło: [BIA Ultomiris®]

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 13 dokumentów, jednakże aby przedstawić jak najbardziej aktualne informacje zdecydowano o uwzględnieniu dokumentów wydanych po 2015 roku oraz tych, które nie dotyczyły populacji azjatyckiej. W związku z tym w poniższym rozdziale zaprezentowano opis 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez organizację polską opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Wszystkie odnalezione dokumenty (*ESID/ERN RITA 2020*, *CADTH 2018*, *Azoulay 2017*, *CKCUHW 2017*, *KDIGO 2017*, *GRPTN 2019*) jako główne terapie w leczeniu aHUS wskazują terapię plazmą oraz ekulizumabem.

Ekulizumab jest obecnie jedyną dostępną celowaną terapią w leczeniu aHUS. Odnalezione wytyczne zaznaczają konieczność szczepień ochronnych przeciwko *N. meningitidis* oraz meningokokom oraz stosowania antybiotykoterapii podczas leczenia ekulizumabem w związku z możliwością wystąpienia zakażeń.

W Polsce leczenie ekulizumabem dostępne jest dla chorych na aHUS w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno- mocznicowego (ICD-10 D59.3)” [*GRPTN 2019*].

Wytyczne *ESID/ERN RITA 2020* wspominają o możliwości zastosowania rawulizumabu w leczeniu aHUS.

Jako opcję terapeutyczną stosowaną przed pojawieniem się ekulizumabu wytyczne *ESID/ERN RITA 2020*, *Azoulay 2017*, *KDIGO 2017* oraz *GRPTN 2019* wskazują przeszczepienie nerki lub równoczesne przeszczepienie nerki i wątroby. Równocześnie zaznaczono, że opcja ta była rzadko rozważana jako opcja leczenia ze względu na ogólne ryzyko nawrotu po przeszczepieniu wynoszące 50%, z wysokim ryzykiem odrzucenia przeszczepionego organu (do 100%) u osób z nawrotem choroby.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
ESID/ERN RITA	2020 [<i>ESID i ERN RITA 2020</i>]	Leczenie rzadkich pierwotnych niedoborów odporności, chorób autozapalnych i chorób autoimmunologicznych
CADTH	2018 [<i>CADTH 2018</i>]	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego
Azoulay	2017 [<i>Azoulay 2017</i>]	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego
CKCUHW	2017 [<i>CKCUHW 2017</i>]	Leczenie zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci
KDIGO	2017 [<i>KDIGO 2017</i>]	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego i glomerulopatii C3

Wytyczne polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
GRPTN	2019 [<i>GRPTN 2019</i>]	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych wytycznych .

¹ang. *European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases* – Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności oraz Europejska sieć referencyjna ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych; ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; ang. *Children's Kidney Centre University Hospital of Wales* – centrum nefrologii dziecięcej szpitala uniwersyteckiego w Walii; ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Controversies Conference* – Konferencja ds. poprawy globalnych kontrowersji dotyczących wyników leczenia chorób nerek

²Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Tabela 3.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
ESID/ERN RITA 2020	Ekulizumab	<p>Ekulizumab jest skuteczny w leczeniu aHUS, zapobiegając progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek. Jednak potencjalnym głównym skutkiem ubocznym są nawracające infekcje meningokokowe.</p> <p>Monitorowanie terapii ekulizumabem obejmuje analizę funkcjonalną klasycznej ścieżki aktywacji układu dopełniacza, ścieżki alternatywnego oraz produktów aktywacji dopełniacza, w tym C3d i sC5b-9/TCC.</p>	<p>ChPL Soliris® (ekulizumab) [ChPL Soliris®]:</p> <p>leczenie dorosłych i dzieci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napadową nocną hemoglobinurią (PNH). • atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS). <p>Leczenie dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>) u chorych z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. <i>acetylcholine receptor</i>). 	<p>Program lekowy: ekulizumab dostępny jest w ramach programów lekowych: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) (załącznik B.95.) oraz Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) (załącznik B.96.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: Bezpłatnie
CADTH 2018		<p>Wnioski z dostępnych badań wskazują, że ekulizumab jest klinicznie skuteczny w leczeniu chorych z aHUS, w tym aHUS związanym z ciążą.</p> <p>Wykazano, że ekulizumab jest klinicznie skuteczny zarówno w leczeniu aHUS w momencie wystąpienia choroby, jak i w utrzymaniu remisji. Wykazano również skuteczność kliniczną ekulizumabu w zastosowaniu profilaktycznym u chorych z aHUS poddanych przeszczepieniu nerki. Zauważono również, że schematy leczenia powinny być zindywidualizowane i stosowane profilaktycznie, aby uniknąć nawrotów, szczególnie u chorych z mutacją czynnika H.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
Azoulay 2017		<p>Badania II fazy wykazały skuteczność i dobrą tolerancję ekulizumabu u chorych z aHUS.</p> <p>Ekulizumab jest przeciwwskazany u chorych z trwającą infekcją bakteriami z rodzaju <i>Neisseria</i> (np. <i>Neisseria meningitidis</i>) i u osób niezaszczepionych przeciwko infekcjom meningokokowym, chyba że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko zakażenia.</p>		
CKCUHW 2017 ^{AA}		<p>Główna strategia leczenia aHUS opiera się na wymianie osocza, ale aktualnie zostaje ona zastąpiona przez podanie końcowego inhibitora układu dopełniacza – ekulizumabu.</p> <p>Podczas monitorowania chorych otrzymujących ekulizumab oprócz rutynowych badań biochemicznych i hematologicznych zaleca się wykonanie następujących testów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CH50/AH50 przed podaniem dawki - należy oznaczyć co najmniej dwukrotnie, gdy chory rozpoczyna rutynowe, długotrwałe przyjmowanie dawek ekulizumabu. Zarówno CH50, jak i AH50 nie powinny wykazywać wykrywalnej aktywności hemolitycznej. Badanie należy następnie powtarzać co roku; • oznaczenie liczby płytek krwi, LDH i haptoglobiny oraz analiza moczu - co miesiąc. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
KDIGO 2017		<p>Gdy rutynowa analiza biochemiczna i hematologiczna wykaże TMA, badania powinny skupić się na określeniu etiologii i wykluczeniu innych diagnoz. Najpilniejszym wymogiem jest zmierzenie aktywności ADAMTS13 w celu zdiagnozowania lub wykluczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Ponieważ częstość występowania zakrzepowej plamicy małopłytkowej jest znacznie niższa u dzieci niż u dorosłych, zaleca się, aby u dzieci nie opóźniać leczenia ekulizumabem w okresie aktywności ADAMTS13, należy jednak uważnie obserwować oznaki braku odpowiedzi. Z kolei u dorosłych zaleca się zmierzenie aktywności ADAMTS13 przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.</p> <p>Leczenie aHUS wywołanego autoprzeciwciałami FH obejmuje terapię przeciwnokórkową i kieruje się mianem przeciwciał.</p> <p>Nie zaleca się przerywania terapii lekami hamującymi układ dopełniacza w czasie choroby współwystępującej, w okresie wysokiego ryzyka nawrotu aHUS, chyba że podejrzewa się lub udokumentowano zakażenie bakteriami otoczkowymi.</p> <p><u>Profilaktyka nawrotów aHUS w przeszczepieniach allogenicznym oparta na strategii oceny ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wysokie ryzyko nawrotu, 50-100% (udokumentowany wczesny nawrót choroby, patogenna mutacja*, mutacja wzmocnienia funkcji): ekulizumab profilaktycznie**,** (początek w dniu przeszczepienia ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiego nawrotu i ograniczonego powrotu funkcji przeszczepionej nerki w porównaniu z nerkami zdrowymi); umiarkowane ryzyko nawrotu (brak zidentyfikowanej mutacji, izolowane mutacje CFI, mutacja genu układu dopełniacza o nieznanym znaczeniu, stałe występowanie autoprzeciwciała 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
GRPTN 2019		<p>FH o niskim mianie): ekulizumab profilaktycznie lub profilaktyczna wymiana osocza****;</p> <ul style="list-style-type: none"> niskie ryzyko nawrotu, <10% (izolowane mutacje MCP, stałe ujemne autoprzeciwciała FH): brak profilaktyki. 		
		<p>Jedyną dostępną terapią celowaną na którą odpowiadają chorzy z aHUS jest ekulizumab (poza bardzo rzadko występującymi postaciami aHUS, które są spowodowane defektami enzymatycznymi np. brakiem kinazy ϵ diacylglicerolu).</p> <p>Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stosowanie ekulizumabu prowadziło do:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawy czynności wydalniczej nerek (u części chorych można było zaprzestać dializoterapii); wystąpienia remisji hematologicznej choroby. <p>Krytycznym czynnikiem wpływającym na powrót czynności nerek lub uniknięcia rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest czas od rozpoczęcia podawania ekulizumabu: rozpoczęcie leczenia po 7. dniu od wystąpienia objawów choroby związane było z większym ryzykiem trwałej utraty czynności nerek.</p> <p>U młodszych chorych z większą aktywnością dehydrogenazy mleczanowej i mniejszym stężeniem hemoglobiny wykazano lepsze rokowanie. Część ekspertów proponuje, żeby leczenie ekulizumabem było stosowane jako terapia pierwszej linii bez uprzedniego zastosowania plazmaferezy i wlewów osocza.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>Istnieją wątpliwości, czy każdy chory z cechami klinicznymi aHUS powinien być brany pod uwagę jako kandydat do leczenia ekulizumabem, czy leczenie należy rozpoczynać bez uzyskania wyników badań układu dopełniacza, oraz jak długi powinien być czas terapii i czy można podjąć próbę odstawienia leku po uzyskaniu remisji choroby i po jakim czasie od jej uzyskania. Zagadnienia te wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań, które zostały zainicjowane na wniosek agencji zajmujących się rejestracją leków.</p> <p><u>Leczenie nawrotu aHUS po przeszczepieniu nerki:</u></p> <p>Nawrót aHUS po przeszczepieniu leczony jest z zastosowaniem ekulizumabu, a w przypadku niedostępności leku terapia rozpoczynana jest od zabiegów plazmaferezy. Natomiast postępowanie profilaktyczne zależy od ryzyka nawrotu aHUS.</p> <p>W przypadku występowania u chorych patogennych mutacji stosuje się ekulizumab. Nie określono czasu trwania leczenia ekulizumabem po przeszczepieniu. Sugeruje się natomiast stosowanie minimalnej skutecznej dawki blokującej układ dopełniacza poprzez redukcję podawanych dawek lub wydłużenie odstępów pomiędzy nimi. Zaleca się utrzymanie poziomu CH50 $<10\%$, AH50 $<10\%$, poziomu ekulizumabu > 100 $\mu\text{g/ml}$.</p> <p>Odstawienie ekulizumabu można rozważyć po co najmniej 6-12 miesiącach leczenia i co najmniej 3 miesiącach normalizacji lub stabilizacji czynności nerki (chorzy, którzy stracili poprzedni przeszczep z powodu nawrotu aHUS nie są dobrymi kandydatami do odstawienia leku).</p> <p>U dializowanych chorych otrzymujących ekulizumab wskazane jest kontynuowanie leczenia przez 4-6 miesięcy (pomocna jest ocena stopnia zmian nieodwracalnych).</p> <p><u>Profilaktyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu, ze stratyfikacją ryzyka:</u></p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<ul style="list-style-type: none"> wysokie ryzyko nawrotu, 50-100% (udokumentowany wczesny nawrót choroby, patogenne mutacje układu dopełniacza): profilaktyka ekulizumabu od pierwszego dnia przeszczepienia; umiarkowane ryzyko nawrotu (brak stwierdzonych mutacji, izolowana mutacja CFI, mutacja genu dopełniacza o nieznanym znaczeniu, utrzymujące się niskie miano anty-FH): profilaktycznie ekulizumab lub wymiana osocza (w zależności od polityki ośrodka); niskie ryzyko nawrotu, <10% (izolowana mutacja MCP, utrzymujący się negatywny wynik anty-FH): brak profilaktyki. <p><u>aHUS u dzieci:</u> Zastosowanie ekulizumabu w leczeniu aHUS u dzieci zazwyczaj nie prowadzi do kolejnych nawrotów, zahamowaniu ulega również aktywność choroby w obrębie nerek i innych narządów. Badania kliniczne wykazały, że u dzieci dochodzi do znacznej poprawy wartości filtracji kłębuszkowej przy wczesnym zastosowaniu ekulizumabu w porównaniu do dorosłych chorych. Podawanie ekulizumabu umożliwia również bezpieczne przeszczepienie nerki u dzieci, u których doszło do schyłkowego uszkodzenia tego narządu w wyniku aHUS. Dawkowanie ekulizumabu u dzieci zależy od masy ciała, obejmuje fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego. U dzieci o masie ciała >40 kg dawkowanie jest takie samo jak u osób dorosłych. Lek podawany jest raz na 2 tygodnie, u najmniejszych dzieci (o masie ciała 5-10 kg) raz na 3 tygodnie. Leczenie powinno być długoterminowe – do końca życia.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		Należy przeszkolić rodziców pod kątem rozpoznawania wczesnych objawy infekcji meningokokowej. W trakcie leczenia ekulizumabem w odstępach 14-dniowych +/- 2 dni dzieci poddawane są kontroli w celu wykrycia objawów mikroangiopatii – włączając ocenę stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, stężenia kreatyniny oraz aktywności LDH.		
ESID/ERN RITA 2020	Rawulizumab	W ostatnim czasie FDA zatwierdziła rawulizumab w leczeniu PNH, jest on obecnie przedmiotem procesu rejestracyjnego w Unii Europejskiej i Japonii. Obecnie trwają również prace nad trzecią fazą opracowania schematu dożylnego podawania rawulizumabu do leczenia aHUS.	<p>ChPL Ultomiris® (rawulizumab) [ChPL Ultomiris®]:</p> <p>wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. 	Rawulizumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.
Azoulay 2017	Terapia plazmą	Korzyści płynące z wymiany osocza obejmują usunięcie substancji patologicznych z krwi oraz zastąpienie niedoboru składników osocza [^] , jednakże terapia ta nie jest uważana za najskuteczniejszą w przypadku aHUS, ponieważ pomimo	n/d	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>leczenia większość chorych umiera lub wymaga długotrwałej terapii nerkozastępczej.</p> <p>Ze względu na trudność w rozróżnieniu między aHUS i TTP, podczas oznaczania wyników laboratoryjnych często konieczna jest inicjacja wymiany osocza. Wymiana osocza wymaga starannego monitorowania czynności narządów, liczby płytek krwi i obecności infekcji. Podczas leczenia początkowego należy unikać stosowania koncentratów płytek krwi, ponieważ mogą one nasilać agregację płytek krwi.</p>		
CKCUHW 2017 ^{^^}		<p>Główna strategia leczenia aHUS opierała się na wymianie osocza, jednakże aktualnie w niektórych przypadkach została ona zastąpiona przez podanie ekulizumabu.</p>		
KDIGO 2017		<p>Jeśli terapia ekulizumabem jest niemożliwa, sugeruje się zastosowanie terapii plazmowej.</p> <p>Wymianę osocza należy również rozważyć w przypadku aHUS z pozytywnym wynikiem anty-FH oraz w nagłym leczeniu chorych w stanie krytycznym z ciężkim TMA (np. śpiączka lub drgawki) i przy dużym prawdopodobieństwie twierdzenia TTP, dopóki nie uzyska się dowodu na resztkową aktywność ADAMTS13 nie przekraczającą 10%.</p> <p>Stosowanie wymiany osocza, gdy ekulizumab jest dostępny, może wiązać się z pewną poprawą, ale istnieje ryzyko, że opóźnienie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem może prowadzić do słabszych wyników terapeutycznych.</p> <p>Czas trwania terapii nie został określony, jak dotąd nie ma również dowodów na poparcie stosowania terapii przez całe życie u wszystkich chorych z aHUS. Przerwanie terapii plazmowej lub służącej inhibicji układu dopełniacza jest możliwe przynajmniej u niektórych chorych z aHUS.</p>		
GRPTN 2019		<p>Terapeutyczna wymiana osocza pozostaje w obecnej praktyce klinicznej leczeniem wstępnym u prawie wszystkich</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>dorosłych chorych z HUS z wykluczeniem postaci uwarunkowanej obecnością toksyn bakteryjnych.</p> <p>Wlewy osocza i zabiegi plazmaferezy powinny być rozpoczęte niezwłocznie po uzyskaniu diagnozy potwierdzającej zespół hemolityczno-mocznicowy.</p> <p>Leczenie osoczem i jego wymiany są konieczne oraz powinny być podjęte jak najszybciej u chorych, u których stwierdzono małopłytkowość bez uchwytnej przyczyny i niedokrwistość hemolityczną, mikroangiopatyčną (z charakterystyczną obecnością schistocytów w rozmazie krwi obwodowej).</p> <p>Amerykańska Agencja Aferezy (edycja 7.) nie zaleca zastosowania plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych uwarunkowanych defektami układu dopełniacza, natomiast zaleca ją jako leczenie pierwszej linii w przypadku występowania przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza.</p> <p>Wymiana osocza (plazmafereza) wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego, jednakże brak jest badań porównujących bezpośrednio te dwie metody.</p> <p>Podczas dożylnych wlewów dużych ilości osocza należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (u tych chorych może dojść do znacznego przeciążenia układu krążenia i obrzęku płuc).</p> <p>Nie ustalono dokładnego schematu prowadzenia plazmaferezy w leczeniu aHUS, jednakże najważniejsze wydaje się jak najwcześniejsze rozpoczęcie zabiegów, przeprowadzenie całej ich serii, codziennie lub co drugi dzień zależnie od odpowiedzi chorego. Seria zabiegów obejmuje co najmniej 5 sesji plazmaferez wykonywanych codziennie, natomiast po uzyskaniu zwiększenia liczby płytek $>100000/\text{mm}^3$ oraz zmniejszeniu liczby schistocytów w</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>rozmaicie krwi do $<2\%$ możliwe jest prowadzenie zabiegów plazmaferezy ze zmniejszoną częstością (co drugi dzień lub 1-2 razy w tygodniu).</p> <p>Leczenie to powinno być prowadzone do czasu rozpoczęcia leczenia celowanego lub remisji choroby.</p> <p>W czasie każdego zabiegu zaleca się wymianę 1,5 objętości osocza (60 ml/kg masy ciała).</p> <p>Zastosowanie plazmaferezy oraz wlewów osocza ma charakter wspomagający w aHUS, ponieważ nie usuwa przyczyny choroby tj. defektów układu dopełniacza.</p> <p>Prowadzenie zabiegu związane jest z występowaniem częstych powikłań, zwłaszcza krwotocznych. Retrospektywna ocena skuteczności plazmaferezy wykazała, iż średni czas leczenia plazmaferezą do momentu uzyskania remisji hematologicznej wynosił 11,5 dnia.</p> <p><u>Leczenie aHUS u dzieci:</u></p> <p>Do momentu zarejestrowania ekulizumabu jedynym dostępnym leczeniem aHUS było stosowanie terapeutycznych wymian osocza lub powtarzanych infuzji w celu usunięcia przeciwciał i zastąpienia niedoboru czynników regulatorowych układu dopełniacza.</p>		
KDIGO 2017	Terapia antykomórkowa	<p>Brak jest prospektywnych badań kontrolowanych z udziałem chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) wywołanym obecnością przeciwciał przeciwko białku H, dlatego proponowane postępowanie opiera się na konsensusie pediatrycznym.</p> <p>W przypadku klinicznego rozpoznania aHUS z wysokim mianem autoprzeciwciał FH^{^^} w pierwszej linii należy rozpocząć terapię plazmą lub ekulizumabem.</p> <p>W kolejnej linii leczenia należy rozważyć jednoczesne rozpoczęcie terapii antykomórkowej (cyklofosfamid,</p>	<p>ChPL Endoxan® (cyklofosfamid) [ChPL Endoxan®]:</p> <p>monoterapia lub w leczenie skojarzone w:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa; ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak 	<p>Cyklofosfamid – Endoxan®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; poziom odpłatności: ryczałt Nowotwory złośliwe; poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. <p>Leki stosowane w ramach chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid (załącznik C.13);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>rytuksymab lub mykofenolan mofetylu) z okresowym monitorowaniem poziomu autoprzeciwciał FH^{^^^}.</p> <p>Terapię należy przerwać, gdy miano przeciwciał utrzyma się poniżej patogennej wartości miana przez co najmniej 6 miesięcy[#].</p>	<p>nieziarniczny, szpiczak mnogi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegenera); • Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; • leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa). <p>ChPL MabThera® (rytuksymab) [ChPL MabThera®]:</p> <p>wskazany u dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniaków nieziarnicznych (NHL); • przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL); 	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: bezpłatnie. <p>Rytuksymab – MabThera®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; <p>Program lekowy: rytuksymab dostępny jest m.in. w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8) (załącznik B.75.); • Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) (załącznik B.33); • Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83) (załącznik B.12). • Poziom odpłatności: bezpłatnie. <p>Mykofenolan mofetylu – Mycophenolate mofetil Apotex®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; • Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją: m.in.:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
			<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów; • ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń; • pęcherzycy zwykłej. <p>ChPL Mycophenolate mofetil Apotex® (mykofenolan mofetylu) [ChPL Mycophenolate mofetil Apotex®]:</p> <p>wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby.</p>	<p>choroby autoimmunizacyjne u chorych z niedoborami odporności;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: ryczałt.
ESID/ERN RITA 2020	Przeszczepienie	<p>Ze względu na niewielką ilość danych nie ma opartych na dowodach zaleceń dotyczących najlepszego sposobu stosowania HSCT u chorych z niedoborami dopełniacza, wymagane są dalsze badania.</p> <p>Alternatywą dla HSCT, u chorych na aHUS potencjalnie może być połączony przeszczep wątroby i nerek jeśli białka kodowane przez niedobór genów są syntetyzowane głównie w wątrobie (tj. FH lub FI).</p> <p>Postępowanie w przypadku niedoboru C1q powinno uwzględniać indywidualne wymagania chorego, ponieważ nie wszystkie interwencje będą prawdopodobnie skuteczne u wszystkich chorych.</p>	n/d	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
Azoulay 2017		<p>Chociaż przeszczepienie nerki wymieniane jest jako opcja leczenia aHUS, było ono rzadko rozważane w rzeczywistości jako opcja leczenia ze względu na ogólne ryzyko nawrotu po przeszczepieniu wynoszące 50%, z wysokim ryzykiem odrzucenia przeszczepienia (do 100%) u osób z nawrotem choroby.</p> <p>Ryzyko nawrotu po przeszczepieniu różni się w zależności od występującej mutacji genetycznej i wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • od 0% do 30% u chorych z mutacją białka kofaktora błony komórkowej, • od 40% do 70% z mutacją białka C3; • od 45% do 80% z mutacją czynnika I dopełniacza; • od 75% do 90% z mutacją czynnika H dopełniacza; • do 100% z mutacją czynnika B dopełniacza. <p>Ze względu na wysokie ryzyko odrzucenia nie zaleca się przeszczepienia narządu od żywego dawcy, szczególnie w przypadku żyjących krewnych ze względu na zwiększone ryzyko późniejszego rozwoju aHUS u dawcy.</p>		
KDIGO 2017		<p>Przeszczepienie nerki należy opóźnić o co najmniej 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia dializ ze względu na fakt, że powrót funkcjonowania nerek może nastąpić w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem.</p> <p>Warunkiem koniecznym do wykonania przeszczepienia jest ustąpienie hematologicznych cech TMA i objawów pozanerkowych.</p> <p>Decyzję o zastosowaniu terapii przeciw układowi dopełniacza podczas przeszczepienia należy podejmować na podstawie ryzyka nawrotu.</p> <p>Przeszczepienie nerki od żyjącego dawcy niesie ze sobą ryzyko nawrotu u biorcy i ryzyko choroby <i>de novo</i> u dawcy, jeśli dawca ma wariant genetyczny z grupy ryzyka.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>Należy wykluczyć potencjalnych dawców z objawami nieprawidłowej aktywności alternatywnego szlaku aktywacji układu dopełniacza. Jeśli potencjalny, żyjący dawca nie jest nosicielem patogennego wariantu w genach układu dopełniacza i nie ma dowodów na nieprawidłową aktywację dopełniacza, donacja jest możliwa.</p> <p>Przeszczep wątroby pozostaje opcją u chorych z nieprawidłowościami związanymi z białkami dopełniacza pochodzenia wątrobowego, w szczególności u biorców przeszczepu nerki z niekontrolowaną aktywnością choroby pomimo leczenia ekulizumabem.</p>		
GRPTN 2019		<p>Przed pojawieniem się ekulizumabu w przypadkach chorych z defektem białek produkowanych głównie w wątrobie (FH, FI, HB, C3), kwalifikowano ich do jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby.</p>		
ESID/ERN RITA 2020	Antybiotykoterapia	<p>Chorzy przyjmujący ekulizumab powinni mieć dostęp do profilaktyki działanie niepożądane jakim są nawracające infekcje meningokokowe.</p>	<p>ChPL Ciphin® (cyprofloksacyna) [ChPL Ciphin®]:</p> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne: zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzenie oskrzeli, zapalenie płuc. Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego. Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie 	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie Poziom odpłatności: 50%
Azoulay 2017		<p>Jeśli konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia ekulizumabem u chorego w stanie krytycznym, należy na początku terapii podać profilaktycznie antybiotyki i utrzymywać je przez co najmniej 2 tygodnie lub zgodnie z wytycznymi dla poszczególnych krajów.</p>		
CKCUHW 2017 ^{^^}		<p>Ponieważ skuteczność szczepionki przeciw meningokokom jest niepewna u chorych z niedoborem dopełniacza, blokadą dopełniacza lub leczeniem immunosupresyjnym, zaleca się zastosowanie dodatkowej profilaktyki antybiotykowej (penicylina V dwa razy dziennie w pełnej dawce dostosowanej do masy ciała, obowiązkowo przez 2 tygodnie po szczepieniu u chorych otrzymujących ekulizumab).</p> <p>Niektórzy eksperci zalecają ciągłą profilaktykę antybiotykową.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
KDIGO 2017		<p>Profilaktyka antybiotykowa jest zalecana przez pierwsze 2 tygodnie leczenia ekulizumabem.</p> <p>Nie wiadomo, czy szczepienia przeciw meningokokom działają ochronnie w przypadku terapii opartej na blokadzie dopełniacza, w związku z tym zaleca się kontynuowanie profilaktyki antybiotykowej również przez cały czas trwania leczenia i do 2 do 3 miesięcy po jego zakończeniu.</p>	<p>spowodowane przez bakterie Gram-ujemne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia układu moczowego. • Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy. • Zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i>. • Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i>. • Zakażenia układu pokarmowego (np. biegunka podróżnych). • Zakażenia w obrębie jamy brzusznej. • Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez bakterie Gram-ujemne. • Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego. • Zakażenia kości i stawów. 2 • Leczenie zakażeń u pacjentów z neutropenią. • Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią. • <u>Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Neisseria meningitidis</i>.</u> • Płucna postać węglik (zapobieganie zakażeniom po 	
GRPTN 2019		<p>U dzieci szczepionych przeciwko meningokokom oraz szczepom bakterii otoczkowych m.in. <i>Neisseria meningitidis</i> dodatkowo zalecana jest profilaktyka antybiotykowa.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
			<p>kontakcie z bakteriami i leczenie).</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. • Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek. • Płucna postać węglik (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie). 	
ESID/ERN RITA 2020	Szczepienia ochronne	Chorzy leczeni ekulizumabem muszą otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia ze względu na główne potencjalne działania niepożądane jakim są nawracające infekcje meningokokowe.	n/d	b/d
Azoulay 2017		Szczepienie przeciwko serotypom A, C, Y i W135 <i>N. meningitidis</i> oraz meningokokom typu B należy podać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu.		
CKCUHW 2017 ^{^^}		Chorzy leczeni ekulizumabem wymagają podjęcia aktywnych działań, aby zapobiec zakażeniu meningokokami. Szczepienie przeciwko meningokokom jest obowiązkowe przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub tak szybko, jak to możliwe, jeśli wskazana jest pilna terapia ekulizumabem. Czterowalentne skojarzone szczepionki (anty-A, C, Y, W) (Nimenrix lub Menveo) oraz szczepionka anty-B są również zalecane, jeśli nie zostały jeszcze podane.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
KDIGO 2017		<p>Ekulizumab zwiększa ryzyko zakażenia meningokokami, w związku z tym chorzy powinni otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom, w tym typowi B.</p> <p>Szczepienie nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia ekulizumabem.</p>		
GRPTN 2019		<p>Ponieważ leczenie ekulizumabem upośledza czynność układu dopełniacza, który stanowi mechanizm obronny przed zakażeniami bakteryjnymi, chorzy go przyjmujący powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom, należy u nich wprowadzić również długoterminową ochronę przed zakażeniami.</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Ekulizumab powoduje zwiększenie wrażliwości na zakażenia szczepami bakterii otoczkowych m.in. <i>Neisseria meningitidis</i> i wystąpienia posocznicy meningokokowej, dlatego też przed rozpoczęciem leczenia dzieci powinny zostać zaszczepione przeciw meningokokom o serotypach A, C, Y, W 135 i B.</p> <p>U dzieci niezbędne są również szczepienia przeciwko pneumokokom i <i>Haemophilus influenzae</i>.</p>		
Azoulay 2017	Leczenie wspomagające	<p>Postępowanie w przypadku aHUS powinno również obejmować środki wspomagające, mające na celu zarządzanie ryzykiem i następstwami choroby, takimi jak: nadciśnienie, niedokrwistość, trombocytopenia, ostra niewydolność nerek oraz zakażenia, w szczególności u chorych nieotrzymujących leczenia celowanego (np. ekulizumabu).</p> <p>Nadciśnienie tętnicze występuje często u chorych z aHUS i należy je leczyć odpowiednimi lekami (inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny).</p> <p>U chorych z niedokrwistością można rozważyć transfuzję krwinek czerwonych, mając na uwadze, że infuzje płytek krwi</p>	<p>ChPL Erbugen® (peryndopryl) [ChPL Erbugen®]:</p> <p>leczenie nadciśnienia tętniczego, objawowej niewydolności serca, zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u chorych z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie.</p>	<p>Peryndopryl – Erbugen®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Amlodypina bezylanu – Adipine®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
GRPTN 2019		<p>są przeciwwskazane, chyba że chory krwawi lub zaobserwowano wysokie ryzyko krwotoku (tj. ryzykowny zabieg chirurgiczny) lub cierpi na ciężką trombocytopenię (liczba płytek krwi $<30\ 000/\text{mm}^3$).</p> <p>Ze względu na ryzyko nawrotu zakażenia powinno się zwracać uwagę na jego objawy, w razie potrzeby wdrażając odpowiednie leczenie.</p>	<p>ChPL Apo-Valsart® (walsartan) [ChPL Apo-Valsart®]:</p> <p>wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat; chorych w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego; objawowej niewydolności serca, jeśli nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub u chorych nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE, wówczas jeśli nie można użyć antagonistów receptora mineralokortykoidowego. <p>ChPL Adipine® (amlodypina bezylanu) [ChPL Adipine®]:</p> <p>wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze; 	<ul style="list-style-type: none"> Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe; Poziom odpłatności: 30%. <p>Furosemid – Furosemidum Polpharma®</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające; Poziom odpłatności: ryczałt.
		<p>Leczenie wspomagające jest działaniem wielokierunkowym, prowadzonym indywidualnie oraz zależnym od przebiegu choroby i powikłań występujących u danego chorego.</p> <p>Przede wszystkim jest to kontrola i wyrównywanie zaburzeń wodnych i elektrolitowych, które są typowe dla ostrego uszkodzenia nerek, kontrola ciśnienia tętniczego i podawanie leków przeciwnadciśnieniowych, zapobieganie oraz leczenie napadów drgawkowych, gdy choroba zajmuje ośrodkowy układ nerwowy oraz dializoterapia w przypadku wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek.</p> <p>Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych konieczne jest w przypadku wystąpienia znacznej niedokrwistości zagrażającej życiu.</p> <p>Przetoczenie koncentratu płytek krwi powinno być ograniczone do przypadków aktywnego krwawienia lub konieczności przeprowadzenia doraźnych zabiegów chirurgicznych.</p> <p>Nie należy przetaczać płytek krwi gdy ich liczba przekracza $10000/\text{mm}^3$.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
			<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, stabilna dławica piersiowa; naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala). <p>ChPL Furosemidum Polpharma® (furosemid) [ChPL Furosemidum Polpharma®]:</p> <p>u dorosłych i dzieci w leczeniu obrzęków związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, z marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu.</p> <p>Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.</p>	

*wymagane pełne badanie przesiewowe wszystkich genów zaangażowanych w rozpoznanie aHUS

**schematy profilaktyczne są oparte na protokołach lokalnych ośrodków, brak jest danych doświadczalnych potwierdzających wyższość jednego protokołu nad innym

***przeszczepienie wątroby można rozważyć u biorców nerki z nieprawidłowościami w zakresie białek dopełniacza pochodzenia wątrobowego, niekontrolowaną aktywnością choroby pomimo leczenia ekulizumabem lub względami finansowymi dotyczącymi kosztów długotrwałej terapii ekulizumabem

****decyzja o wykonaniu profilaktycznej wymiany osocza lub terapii opartej na zahamowaniu dopełniacza zależy od decyzji lekarza

^korzyści te nie zostały jednak ocenione w badaniach prospektywnych

^^wytyczne dotyczące postępowania u chorych pediatrycznych

^^^przyjęta wartość nieprawidłowego miana zależy od laboratorium badawczego

^^^^odstępny między okresami oznaczania poziomu przeciwciał mogą być miesięczne lub kwartalne w oparciu o lokalne zasoby

#zalecenie oparte na ograniczonych retrospektywnych przeglądach przypadków

Źródło: opracowanie własne na podstawie [ChPL Soliris], [ChPL Ultomiris], [ChPL MabThera], [ChPL Mycophenolate mofetil Apotex], [ChPL Ciphin], [ChPL Endoxan], [ChPL Erbugen], [ChPL Apo-Valsart], [ChPL Apidine], [ChPL Furosemidum Polpharma], [OMZ 2020].

3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy to rzadka, postępująca i wyniszczająca choroba wynikająca z zaburzeń regulacji aktywności układu dopełniacza – związanych z podłożem genetycznym lub nabytych w trakcie życia. Prowadzi ona do uszkodzenia nerek i innych narządów, skracając znacznie oczekiwaną długość życia chorego i w istotny sposób obniżając jakość jego życia. Do czasu dopuszczenia do stosowania inhibitorów układu dopełniacza leczenie aHUS miało charakter podtrzymujący i prowadziło do niwelowania skutków zaburzeń leżących u podstaw choroby. Sytuację tę zmieniło pojawienie się ekulizumabu (produkt leczniczy Soliris®), który przez zdolność do hamowania aktywności dopełniacza pozwala na kontrolowanie przebiegu choroby. Chociaż Soliris® charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa, następujące co 2 tygodnie infuzje leku utrudniają funkcjonowanie osób poddanych leczeniu, zmuszając ich do dostosowania życia zawodowego i osobistego do rytmu podań ekulizumabu. Ultomiris® (rawulizumab) będący przedmiotem niniejszej analizy jest pochodną ekulizumabu, charakteryzującą się nie tylko porównywalną z ekulizumabem skutecznością i profilem bezpieczeństwa, lecz także dużo korzystniejszym – zarówno z punktu widzenia chorego, jego najbliższego otoczenia, jak i służby zdrowia – schematem dawkowania, zwiększającym czterokrotnie odstęp pomiędzy kolejnymi infuzjami (podanie co 8 tygodni w przypadku chorych o masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg). W przypadku najłżejszych pacjentów Ultomiris® podawany jest dwa razy rzadziej niż Soliris® (raz na 4 tygodnie), pozwalając ograniczyć niewątpliwy stres wynikający z infuzji u dzieci o masie ciała poniżej 20 kg.

4. Interwencja - rawulizumab

Produkt leczniczy Ultomiris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 2 lipca 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS. Ultomiris® dostępny jest w postaci 300 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®

Kod ATC³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA43
Działanie leku	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza [C5b9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ultomiris® jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała 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. Produkt leczniczy Ultomiris® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ,): <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu, lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem). W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała: <u>dawka nasycająca:</u>

³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

od ≥ 40 kg do < 60 kg : 2400 mg
od ≥ 60 kg do < 100 kg : 2700 mg
 ≥ 100 kg : 3000 mg

dawka podtrzymująca (podawana 2 tygodnie po dawce nasycającej):

od ≥ 40 kg do < 60 kg : 3000 mg
od ≥ 60 kg do < 100 kg : 3300 mg
 ≥ 100 kg : 3600 mg

Odstęp pomiędzy dawkami wynosi 8 tygodni.

Brak jest doświadczenia w zakresie jednoczesnego stosowania wymiany/infuzji osocza (plazmaferezy, czyli wymiany osocza, lub infuzji świeżego, mrożonego osocza) z rawulizumabem. Stosowanie wymiany/infuzji osocza może zmniejszać stężenie rawulizumabu w surowicy.

W przypadku aHUS leczenie rawulizumabem w celu zniesienia objawów mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, ang. *thrombotic microangiopathy*) powinno trwać minimum 6 miesięcy, po czym długość leczenia należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjenci narażeni na wyższe ryzyko nawrotu TMA stwierdzone przez lekarza prowadzącego leczenie (lub w razie wskazań klinicznych) mogą wymagać przewlekłego leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w grupie pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg leczy się zgodnie z zaleceniami dawkowania dla dorosłych pacjentów.

Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg:

dawka nasycająca:

od ≥ 10 kg do < 20 kg : 600 mg
od ≥ 20 kg do < 30 kg : 900 mg
 ≥ 30 kg do < 40 kg : 1200 mg

dawka podtrzymująca (podawana 2 tygodnie po dawce nasycającej):

od ≥ 10 kg do < 20 kg : 600 mg
od ≥ 20 kg do < 30 kg : 2100 mg
 ≥ 30 kg do < 40 kg : 2700 mg

Odstęp pomiędzy dawkami wynosi 8 tygodni u dzieci o masie ciała od 20 do 40 kg i 4 tygodnie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg.

Dane na poparcie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg są ograniczone. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z masą ciała poniżej 10 kg. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat. Dane nie są dostępne.

<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) rawulizumabem”.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi lub zaburzeniami nerek.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/ posocznicę meningokokową (wywołane przez <i>Neisseria meningitidis</i>). Możliwe jest wystąpienie choroby wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba, że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia.</p> <p>Szczepienie może powodować dalszą aktywację układu dopełniacza, co z kolei może u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Z tego powodu po wykonaniu zaleconego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.</p> <p>Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie <i>Haemophilus influenzae</i> i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle się stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p>Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej.</p> <p>Podanie rawulizumabu może wywołać reakcję na infuzję. W przypadku jej wystąpienia należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS</u></p> <p>Brak jest danych dotyczących przerwania leczenia rawulizumabem. Jeśli u pacjentów konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy na bieżąco dokładnie ich monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec.</p> <p>Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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). <p>Lub:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>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.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Zgłaszanie podejrzewanych zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest istotnym aspektem monitorowania stosowanej technologii. Pozwala ono na ciągle monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często) są: biegunka (ICD-10: A09), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), zapalenie nosa i gardła (ICD-10: J00) oraz ból głowy (ICD-10: R51). Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są zakażenia meningokokowe (ICD-10: A39) i posocznica meningokokowa (ICD-10: A39.2).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Ultomiris® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ultomiris®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rawulizumabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 10 kg, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Odnaleziono 2 dokumenty dotyczące finansowania rawulizumabu w leczeniu aHUS, wydane w 2021 roku przez SMC oraz NICE.

Lek (substancja czynna)	Organizacja ⁴	Rok wydania
Ultomiris® (rawulizumab)	SMC	2021
Ultomiris® (rawulizumab)	NICE	2021

Szkockie konsorcjum ds. leków zaopiniowało pozytywnie finansowanie produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu chorych na aHUS o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, nieleczonych wcześniej ekulizumabem lub leczonych nim przez okres co najmniej 3 miesiące i wykazujących odpowiedź na stosowaną terapię. Zaznaczono, że oczekiwane jest utrzymanie aktualnego kosztu stosowania terapii, bądź jego obniżenie [*SMC 2021*].

Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE) rekomenduje pozytywnie finansowanie rawulizumabu (produkt leczniczy Ultomiris®) w leczeniu chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, nieleczonych wcześniej ekulizumabem lub leczonych nim przez okres co najmniej 3 miesiące i wykazujących odpowiedź na stosowaną terapię. Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem wywiązania się producenta produktu leczniczego Ultomiris® z ustaleń dotyczących kosztów leczenia [*NICE 2021*].

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – szkockie konsorcjum ds. Leków, NICE (ang. *National Institute for health and care excellence*) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rawulizumab (Ultomiris®)	SMC, 2021	pozytywna	Chorzy z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, nieleczeni uprzednio ekulizumabem lub leczeni ekulizumabem przez okres co najmniej 3 miesięcy i reagujący na stosowaną terapię	<p>Rawulizumab (Ultomiris®) jest rekomendowany do stosowania u chorych z populacji docelowej pod nadzorem Narodowej Służby ds. stosowania inhibitorów układu dopełniacza w leczeniu chorób nerek (ang. <i>national renal complement therapeutics service</i>).</p> <p>W dwóch badaniach III fazy wykazano przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie odpowiedzi TMA definiowanej jako normalizacja parametrów hematologicznych oraz poprawa funkcjonowania nerek.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje tylko pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej na poziomie niezmiennym lub zapewnienia niższych kosztów w porównaniu do danych na podstawie których wydano decyzję.</p>
Rawulizumab (Ultomiris®)	NICE, 2021	pozytywna	Chorzy z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, nieleczeni uprzednio ekulizumabem lub leczeni ekulizumabem przez okres co najmniej 3 miesięcy i reagujący na stosowaną terapię	<p>Rawulizumab (Ultomiris®) jest rekomendowany do stosowania jako opcja terapeutyczna w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u chorych o masie ciała ≥ 10 kg, nieleczonych wcześniej ekulizumabem, bądź leczonych ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące i wykazujących odpowiedź na stosowaną terapię.</p> <p>Aktualnie stosowany w leczeniu aHUS ekulizumab wymaga podań na drodze infuzji co 2 tygodnie. Leczenie rawulizumabem pozwoli zwiększyć odstępy między kolejnymi podaniami do 8 tygodni. Dane kliniczne wskazują na skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS. Nie są dostępne dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności RAW i Eku, porównanie pośrednie wskazanych technologii medycznych pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu. Ze względu na znacząco rzadszą częstość podań leku, stosowanie rawulizumabu wpływa pozytywnie na jakość życia chorych na aHUS.</p> <p>Koszt rawulizumabu jest niższy niż koszt ekulizumabu, a szacunki dotyczące efektywności kosztowej mieszczą się w ramach akceptowalnych przez NHS.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń dotyczących kosztu produktu leczniczego.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁵ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Soliris® (ekulizumab)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016
Soliris® (ekulizumab)	Opinia AOTMiT	2020

Odnaleziono 2 dokumenty dotyczące finansowania ze środków publicznych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Rekomendacja Prezesa AOTMiT wydana w 2016 roku dla ekulizumabu była warunkowo pozytywna. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, stwierdził, iż dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jednakże ze względu na dążenie do zrównania możliwości terapeutycznych również u chorych, u których rzadkość występowania choroby skutkuje ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi oraz na to, że wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ekulizumabu, **Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Soliris® w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)” [RP Soliris 2016].**

Opinia wydana w roku 2020 dla produktu leczniczego Soliris® (ekulizumab), stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej była pozytywna. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Soliris® (ekulizumab) we wskazaniu atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, w ramach RDTL. Analizowany wniosek dotyczył pacjentów z populacji pediatrycznej z izolowaną wznową T-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej, którzy nie zakwalifikowali się do leczenia ekulizumabem w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego” ze względu na niespełnienie kryteriów rozpoznania aHUS (brak stwierdzonej niewydolności nerek w momencie składania wniosku), a jednocześnie manifestowali objawy wskazujące

⁵ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

jednoznacznie na rozwijający się zespół hemolityczno-mocznicowy. **AOTMiT zaopiniował pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Soliris® (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RP Soliris 2020].**

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Ekulizumab (Soliris®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa, 2016</p>	<p>warunkowo pozytywna</p>	<p>Chorzy z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris® (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl. W ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10: D 59.3)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.</p> <p>Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających jej efektywność. Wszystkie przedstawione w ramach analizy klinicznej badania były jednoramienne. Jednakże, zaprezentowane badania wskazują na pozytywny wpływ ekulizumabu na przebieg aHUS, m.in.: zmniejszenie ilości i wyleczenie mikroangiopatii zakrzepowej, poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie ilości procedur standardowej opieki medycznej (BSC) stosowanych u pacjentów w trakcie terapii ekulizumabem.</p> <p>Dodatkowo, w badaniach włączonych do analizy klinicznej uczestniczyło niewielu pacjentów w wieku < 12 lat, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowanie ekulizumabu w tej grupie chorych jest ograniczone (proponowany program lekowy nie posiada ograniczeń wiekowych).</p> <p>ICUR oszacowany przez wnioskodawcę przekracza dopuszczalny próg prawie 21 krotnie, co wskazuje na wysoką nieopłacalność omawianej technologii. Dodatkowo interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że model nie został zaprojektowany na podstawie randomizowanego badania. Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej terapii zaczerpnięto z badań jednoramiennych, a w związku z faktem, iż brak jest badań eksperymentalnych odnoszących się do skuteczności komparatora, to dane o jego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>skuteczności zaczerpnięto z rejestrów. Dlatego też uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wskazała na obciążenie budżetu płatnika publicznego na poziomie 16,42 mln PLN w 1 roku oraz 35,62 mln PLN w 2 roku. Jednakże w modelu wnioskodawcy zidentyfikowano obszar niepewności odnoszący się do: zużycia ekulizumabu w I roku finansowania, masy ciała pacjentów, braku uwzględnienia kosztów przetoczenia osocza. Dlatego też przetestowano ich wartości alternatywne, spowodowało to uzyskanie wyższych wyników od przedstawionych powyżej (33,13 mln PLN w I roku i do 43,81 mln PLN w II roku).</p> <p>W związku z powyższym należy więc zauważyć, że w każdej z przedstawionych analiz znajdują się znaczne ograniczenia odnoszące się do wiarygodności oraz niepewności przedstawionych wyników. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka odnoszący się do każdego obszaru. W odniesieniu do analizy klinicznej oraz ekonomicznej odpowiednim wydaje się mechanizm oparty o efekty zdrowotne tzn. że w przypadku nieosiągnięcia pożądanego efektu koszty leczenia pokrywa, w całości bądź części, wnioskodawca. Natomiast odnośnie analizy wpływu na budżet zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zabezpieczający budżet płatnika np. poprzez instrument podziału ryzyka oparty o umowę limitującą zużycie (cap).</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie ekulizumabu jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Soliris w ramach programu „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Ekulizumab (Soliris®)</p>	<p>Opinia AOTMiT, 2020</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Chorzy z zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)</p>	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Soliris® (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Soliris® (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania leku ekulizumab w populacji pediatrycznej z izolowaną wznową T-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Brak możliwości kwalifikacji do terapii ekulizumabem w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego” wynika z niespełnienia kryteriów rozpoznania aHUS w postaci braku rozwinięcia się na czas złożenia wniosku niewydolności nerek. Jednocześnie opisane objawy w postaci nasilenia zmian mikroangiopatycznych w skórze, krwawienia do pęcherzyków płucnych w wywiadzie oraz wykładników mikroangiopatii narządowej (trombocytopenia, podwyższone LDH, obniżenie stężenia heptoglobiny, obecność schistocytów w rozmazie, białkomocz, stężenie dopełniacza CH50 nieco powyżej normy) wskazują na rozwijający się aHUS.</p> <p>Ocenę efektywności klinicznej i praktycznej przeprowadzono na podstawie 3 opublikowanych badań na podstawie 3 opublikowanych badań: Greenbaum 2016 (jednoramienne badanie prospektywne 2 fazy), Rondeau 2019 (badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru chorych na aHUS) oraz Menne 2019 (prospektywne badanie obserwacyjne dla długookresowego follow-up u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę EKU w ramach wcześniejszych badań klinicznych).</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Greenbaum 2016 była całkowita odpowiedź w zakresie zakrzepowej</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>mikroangiopatii oraz poprawa w zakresie funkcji nerek. Podczas terapii ekulizumabem raportowano szybki i trwały wzrost liczby płytek krwi od wartości wyjściowej do 27 tyg. ($p \leq 0,0001$). Średnia poprawa w liczbie trombocytów w 27 tyg. wyniosła $164 \times 10^9/l$ ($SD = 76 \times 10^9/l$).</p> <p>Na podstawie efektywności klinicznej można przypuszczać, że zastosowanie ekulizumabu w populacji zgodnej z wnioskiem będzie miało korzystny wpływ na zahamowanie procesów patologicznych związanych z obserwowaną mikroangiopatią zakrzepową związaną z aHUS.</p> <p>Profil bezpieczeństwa jest korzystny. Większość raportowanych w trakcie badania Greenbaum 2016 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała charakter łagodny lub umiarkowany. Zgodnie z wynikami badania Rondeau 2019, dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania EKU w populacji pediatrycznej ($N = 479$), w trakcie terapii EKU raportowano ciężkie zakażenia, w tym: nieokreślone ($n = 17$), wirusowe ($n = 12$), zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym/cewnikiem ($n = 3$), zapalenie płuc ($n = 2$), odmiedniczkowe zapalenie nerek ($n = 2$), zakażenie <i>Clostridium difficile</i> ($n = 1$), zapalenie ucha środkowego ($n = 1$), zapalenie migdałków ($n = 1$), infekcje górnych dróg oddechowych ($n = 1$).</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne w postępowaniu w populacji pediatrycznej z aHUS wskazują na jedyną opcję farmakoterapii w postaci podania ekulizumabu. Inne wymieniane możliwości terapeutyczne to plazmafereza, przeszczep nerek lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla rawulizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, jest:

- **ekulizumab.**

5.1. Ekulizumab

Produkt leczniczy Soliris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 czerwca 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS. Soliris® dostępny jest w postaci 30 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej silikonowanej, kapsłem aluminiowym i zrywanym wieczkiem polipropylenowym.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Soliris®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA25
-------------------------------------	--

<p>Działanie leku</p>	<p>Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U chorych z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu Soliris®.</p> <p>U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris® zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwale zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p> <p>U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris® powodowało szybkie i trwale złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Soliris® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach u dorosłych i dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i>). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń; • atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, ang. <i>atypical hemolytic uremic syndrome</i>). <p>Produkt leczniczy Soliris® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporażna (gMG, ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. <i>acetylcholine receptor</i>); • choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i>) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. <i>aquaporin-4</i>) w przypadku rzutowego przebiegu choroby.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania**</p>	<p>Dawkowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym (aHUS)</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 \pm 2 dni. <p>Dzieci i młodzież z aHUS</p> <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: <p>Faza leczenia początkowego: 300 mg co tydzień x 1;</p>

	<p>Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała od 10 do ≤ 20 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 1;</p> <p>Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 3. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała od 20 do ≤ 30 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2;</p> <p>Faza leczenia podtrzymującego: 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała od 30 do ≤ 40 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2;</p> <p>Faza leczenia podtrzymującego: 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Zakażenia meningokokowe</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu Soliris® zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (<i>Neisseria meningitidis</i>). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris®, chyba, że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris® przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris® wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.</p> <p>Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia (aHUS), zaostrzenia MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.</p> <p>Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris® notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris®. Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenia, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris® i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.</p> <p><u>Inne zakażenia układowe</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris® pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju</p>

Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentowi należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych poważnych zakażeniach i ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje na infuzję dożylną

Podanie produktu Soliris® może wywoływać reakcje na infuzję lub odczyn immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która powodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris®. U żadnego pacjenta z PNH, aHUS lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, która powodowałaby konieczność przerwania podawania produktu Soliris®. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris® i zastosować odpowiednie leczenie.

Immunogenność

Niezbyt często, we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących pacjentów leczonych produktem Soliris® obserwowano pojawienie się przeciwciał. W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących PNH stwierdzano pojawienie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%).

U 3/100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris® wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris®, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1/100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo pozytywny wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących.

W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym odpornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt Soliris® nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym odpornej na leczenie gMG ogółem u 2,6% pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność ADA w czasie dowolnej wizyty po ocenie wyjściowej. Dodatkowo wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich zmian w czasie kolejnych wizyty, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA.

W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMISD u 2/95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris® stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris® zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris®, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris® przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris® wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk 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.

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokom, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Leczenie produktem Soliris® nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych.

Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS

U pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris® kontroluje się zakrzepową mikroangiopatię mierząc liczbę płytek krwi, aktywność LDH i stężenie kreatyniny w surowicy. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ± 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Po przerwaniu leczenia produktem Soliris® u niektórych pacjentów już po 4 tygodniach i do 127 tygodni obserwowano powikłania w postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA). Przerwanie leczenia należy rozważać tylko w przypadkach medycznie uzasadnionych.

Podczas badań klinicznych aHUS 61 pacjentów (21 pacjentów pediatrycznych) przerwało leczenie produktem Soliris® z medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 tygodnie. Po przerwaniu leczenia obserwowano 15 ciężkich powikłań w postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) u 12 pacjentów, a 2 ciężkie powikłania w postaci TMA wystąpiły u dodatkowych 2 pacjentów, którzy otrzymywali zmniejszone dawkowanie produktu leczniczego Soliris®, wykraczające poza zarejestrowany schemat dawkowania. Ciężkie powikłania w postaci TMA występowały u pacjentów niezależnie, czy stwierdzono u nich mutację genetyczną, polimorfizm wysokiego ryzyka lub autoprzeciwiactwa. U tych pacjentów wystąpiły dodatkowe ciężkie powikłania medyczne, w tym ciężkie pogorszenie czynności nerek, hospitalizacja związana z chorobą i progresja do schyłkowej niewydolności nerek, wymagająca dializowania. U jednego pacjenta nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek pomimo wznowienia leczenia produktem Soliris® po jego odstawieniu.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z aHUS, którzy przerwą leczenie produktem Soliris®, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii. Monitorowanie może okazać się niewystarczające dla prognozowania lub zapobiegania ciężkim mikroangiopatiom zakrzepowym u pacjentów z aHUS po przerwaniu leczenia produktem Soliris®. Wystąpienie poważnych powikłań po przerwaniu leczenia, związanych z ciężką zakrzepową mikroangiopatią, można stwierdzić na podstawie (i) zmiany jakichkolwiek dwóch lub powtarzającej się zmiany któregośkolwiek z parametrów: zmniejszenie liczby płytek o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem Soliris®, lub zwiększenia stęża kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem Soliris®, lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris®; lub zwiększenia aktywności LDH o co najmniej 25% w porównaniu ze stanem początkowym lub z minimum obserwowanym podczas leczenia produktem Soliris®; lub (ii) któregośkolwiek z następujących: zmiana stanu psychicznego lub drgawki; dławica piersiowa lub duszności; lub zakrzepica.

	<p>Jeżeli po przerwaniu leczenia produktem Soliris® wystąpi powikłanie w postaci zakrzepowej mikroangiopatii, należy rozważyć: ponowne zastosowanie leczenia produktem Soliris®, podtrzymujące leczenie z zastosowaniem osocza lub odpowiednie dla danego narządu metody podtrzymujące, w tym podtrzymywanie czynności nerek za pomocą dializ, czynności oddechowych za pomocą mechanicznej wentylacji lub podawania leków przeciwzakrzepowych.</p> <p><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt Soliris®, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris® i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera 5 mmol sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Ekulizumab finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Soliris®* oraz Obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. [OMZ]

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla rawulizumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- 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.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa rawulizumabu oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 8.
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	Rawulizumab podawany na drodze infuzji dożyłnej, dawkowanie zgodne z aktualnym ChPL Ultomiris® 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. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała:	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<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> <p><u>Odstęp pomiędzy dawkami wynosi 4 tygodnie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg i 8 tygodni u pozostałych chorych.</u></p>	
Komparatory ⁶	<p>Ekulizumab podawany na drodze infuzji dożyłnej, 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 dożyłnej 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 dożyłnej trwającej 25-45 minut (35 minut \pm 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożyłnej trwającej 25-45 minut (35 minut \pm 10 minut) co 14 \pm 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: 	Nie zgodny z założonymi

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Faza leczenia początkowego: 300 mg co tydzień x 1; Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Masa ciała od 10 do ≤ 20 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 1; Faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 3. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Masa ciała od 20 do ≤ 30 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2; Faza leczenia podtrzymującego: 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Masa ciała od 30 do ≤ 40 kg: <p>Faza leczenia początkowego: 600 mg co tydzień x 2; Faza leczenia podtrzymującego: 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie.</p>	
	W przypadku braku badań bezpośrednio 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
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	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.
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.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁷ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla rawulizumabu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy – *ALXN1210-aHUS-311* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w populacji dorosłych chorych na aHUS i nie stosujących uprzednio terapii inhibitorami układu dopełniacza [*Rondeau 2020*];
- śródkresowa analiza wyników jednoramiennego, wieloośrodkowego badania III fazy – *ALXN1210-aHUS-312* – oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu

⁷ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

w populacji pediatrycznej (<18 roku życia) leczonej w powodu mikroangiopatii zakrzepowej wynikającej z aHUS [Ariceta 2020, Tanaka 2020].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, stosowanego w ramach *Programu Lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10: D59.3) rawulizumabem*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Ultomiris® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenie MZ 2012].

Wziąwszy pod uwagę dostępne dane na temat aktualnej praktyki klinicznej, Ultomiris® (rawulizumab) zostanie porównany z lekiem Soliris® (ekuzliumab). Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W celu przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów zostanie wykorzystany model udostępniony przez Wnioskodawcę. W przypadku wykazania podobnej skuteczności ocenianej interwencji i komparatora oraz ich porównywalnego profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona zostanie analiza polegająca na porównaniu kosztów. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg. Lek ma być stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10: D59.3) rawulizumabem*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

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

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

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

9. Załączniki

9.1. Opis stosowanych skal

Stadium przewlekłej choroby nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) to nieodwracalny proces prowadzący do utraty funkcji narządu. Przyjmuje się podział PChN na 5 stadiów choroby, etapy od 1 do 3a oznaczają wczesny etap rozwoju choroby, stadia od 3b do 5 – etap późny. Etapy przewlekłej choroby nerek określane są w oparciu o szacowaną wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR), niższa wartość eGFR świadczy o wyższym ryzyku postępu choroby.

- Stadium 1 – normalna wartość eGFR (powyżej 90ml/min), ale inne testy wskazują na oznaki uszkodzenia nerek;
- Stadium 2 – nieznacznie obniżona wartość eGFR (60 – 89ml/min), z towarzyszącymi objawami uszkodzenia nerek;
- Stadium 3a – wartość eGFR w zakresie od 45 do 59ml/min;
- Stadium 3b – wartość eGFR w zakresie od 30 do 44ml/min;
- Stadium 4 – wartość eGFR w zakresie od 15 do 29ml/min;
- Stadium 5 – wartość eGFR <15 ml/min, co oznacza, że nerki utraciły prawie całą swoją funkcjonalność [Webster 2017].

Skala FACIT-F

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

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

Skala EQ 5D VAS

Kwestionariusz samoopisowy EQ-5D zawiera wizualną skalę analogową (VAS), która rejestruje samodzielnie oceniony stan zdrowia respondenta na stopniowej skali (0-100), z wyższymi wynikami dla wyższych ocen jakości życia związanej ze zdrowiem. Obejmuje również system opisowy EQ-5D, który obejmuje 5 wymiarów zdrowia: mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. VAS zapewnia bezpośrednią ocenę aktualnego stanu zdrowia respondenta. Poziom problemu zgłaszanego w każdym z wymiarów EQ-5D określa unikalny stan zdrowia. Stany zdrowia są konwertowane na ważony indeks stanu zdrowia poprzez zastosowanie wyników z wag preferencji EQ-5D uzyskanych z próbek populacji ogólnej [Szende 2004].

Skala EQ-5D TTO

Metoda *trade time-off* (TTO) polega na przedstawieniu choremu dwóch przeciwnych opcji. Jedną z nich jest pozostanie w aktualnym stanie zdrowia do końca swojego życia, drugą natomiast jest pozostanie przez określoną liczbę lat w pełnym zdrowiu, po których następuje natychmiastowa śmierć. Chory w kwestionariuszu zaznacza wiek do którego jest gotów skrócić swoje życie aby uzyskać pełnię zdrowia [Stańczyk-Mrozek 2019].

9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 4.1

10. Spis tabel

Tabela 1. Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	27
Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	28
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	31
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®	52
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	57
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	61
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Soliris®	65
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	74
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Abbas 2018	Abbas F., Kossi M.E., Kim J.J., <i>Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease</i> , World J Transplant, 8(5): 122-141, 2018
Afshar-Kharghan 2014	Afshar-Kharghan V., <i>Complementing the diagnosis of aHUS</i> , BLOOD, 124, 11, 2014
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Ardissino 2015	Ardissino G., Salardi S., Colombo E., <i>Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network</i> , Eur J Pediatr, 175, 465–473, 2015
Berger 2019	Berger B.E., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity</i> , Clinical Kidney Journal 2019, 12(3):338-347
BIA Ultomiris®	Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg – analiza wpływu na system zdrowia, MAHTA, Warszawa 2020
ChPL Adipine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adipine®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Adipine_tab_10.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Apo-Valsart®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Valsart®, https://baza-lekow.com.pl/download/apo-valsart-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie-charakterystyka4/?wpdmdl=10928&refresh=5f69debb683cb1600773819 (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Ciphin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ciphin_tab_pow.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2215-c&AspxAutoDetectCookieSupport=1 (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Erbugen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbugen®, http://leki.urpl.gov.pl/files/38_Erbugen.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Furosenidum Polpharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosenidum Polpharma®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-04-16_SmPC_Furosemid_inj_2013_03.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Mycophenolate mofetil Apotex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex®, http://leki.urpl.gov.pl/files/MycophenolateApotex250.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
ChPL Soliris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu : 10.07.2020 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.)
Fox 2018	Fox L.C., Cohny S.J., Kausman J.Y., i in., <i>Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand</i> , Internal Medicine Journal 48, 624–636, 2018
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.09.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Jander 2013	Jander A., Krakowska A., Tkaczyk M., <i>Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy – opis przypadku</i> , Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 19, 1, 75–77, 2013
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tml.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
Kwestionariusz FACIT-F	FACIT Fatigue Scale (Version 4), http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/FACIT-F_INDICE.pdf (data dostępu: 21.09.2020 r.)
Laurence 2012	Laurence J., <i>Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Making the Diagnosis</i> , Clinical Advances in Hematology & Oncology, 10, Issue 10, Supplement 17, 2012
Laurence 2016	Laurence J., Haller H., Mannucci P.M., i in., <i>Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential Aspects of an Accurate Diagnosis</i> , Clinical Advances in Hematology & Oncology, 14, Issue 11, Supplement 11, 2016
Mukherjee 2018	Mukherjee A.A., Kandhare A.D., Bodhankar S.L., <i>Evaluation of health-related quality of life in hemolytic uremic syndrome patients treated with eculizumab: a systematic evaluation on basis of EMPRO</i> , RENAL FAILURE, 40, 1, 107–118, 2018
Neave 2019	Neave L., Gale D.P., Cheesman S. i in., <i>Atypical haemolytic uremic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy</i> , British Journal of Haematology 2019, 186:113-124
Nester 2012	Nester C.M., Thomas C.P., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated?</i> , American Society of Hematology, Hematology, 2012
Nguyen 2014	Nguyen M.H., Mathew J.J., Denunzio T.M., Carmichael M.G., <i>Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Response to Eculizumab Therapy</i> , HAWAII JOURNAL OF MEDICINE & PUBLIC HEALTH, 73, 9, SUPPLEMENT 1, 2014
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Raina 2019	Raina R., Krishnappa V., Blaha T. i in., <i>Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment</i> , Therapeutic Apheresis and Dialysis 2019, 23(1):4-21
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> , Kidney International, 97, 1287–1296, 2020
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sawai 2014	Sawai T., Nangaku M., Ashida A., <i>Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society</i> , Pediatrics International, 56, 1–5, 2014
Sridharan 2018	Sridharan M., Go R.S., Willrich M.A.V., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management</i> , Journal of Immunological Methods 2018, 461:15-22
Stańczyk-Mrozek 2019	Stańczyk-Mrozek K., Biłant E., Mućka K., <i>QALY jako miara jakości życia</i> , AOTMIT 2019
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Szczepańska 2016	Szczepańska M., Adamczyk P., Trembecka-Dubel E., <i>Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu przyczyny zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci</i> , Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 22, Nr 1, 77–81, 2016

Referencja	Opis bibliograficzny
Szende 2004	Szende A., Williams A. <i>Measuring self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D</i> . Rotterdam, Netherlands: EuroQol Group
Ustawa 2011	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
Webster 2017	Webster A., Nagler E., Morton R. i in. <i>Chronic kidney disease</i> . Lancet 2017; 389: 1238-52
Wieliczko 2019	Wieliczko M., Twardowska-Kawalec M., <i>ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY ZALEŻNY OD ZABURZEŃ UKŁADU DOPEŁNIACZA – PODEJŚCIE DIAGNOSTYCZNE</i> , Wiadomości Lekarskie, tom LXXII, nr 11 cz. II, 2238-2244, 2019
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> . Kidney International 2021, 1-13
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> . Pediatric Nephrology 2021; 36:889-898
Yan 2020	Yan K., Desai K., Gullapalli L. i in., <i>Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review</i> , Clinical Epidemiology 2020, 12:295-305
Yoshida 2019	Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y. i in., <i>Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome</i> , J Atheroscler Thromb 2019, 26:99-110
Zawilska 2018	Zawilska K., <i>Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)</i> https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.19.3.2 . (data dostępu: 12.08.2020 r.)
Zhang 2017	Zhang K., Lu Y., Harley K.T. i in., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review</i> , Hematology Reports 2017, 9 (7053):62-67
Żurowska 2012	Żurowska A., <i>Zespół hemolityczno-mocznicowy u dzieci i młodzieży</i> , Forum Nefrologiczne, 5, 4, 283–288, 2012
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
Azoulay 2017	Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J., i in., <i>Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome</i> , CHEST, 152(2):424-434, 2017
CADTH 2018	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Clinical Effectiveness and Guidelines</i> , 2018
CKCUHW 2017	Children's Kidney Centre University Hospital of Wales, <i>Guidelines for the management and investigation of Haemolytic Uraemic Syndrome (HUS)</i> , 2017
ESID/ERN RITA 2020	European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases, <i>European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management</i> , Journal of Clinical Immunology, 40:576–591, 2020
GRPTN 2019	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, <i>Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</i> , NEFROL. DIAL. POL., 23, 55-68, 2019
KDIGO 2017	Goodship T.H.J., Cook H.T., Fakhouri F., i in., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference</i> , Kidney International, 91, 539–551, 2017
NICE 2021	National Institute for health and care excellence (NICE), Final appraisal document: Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10564/documents/final-appraisal-determination-document (data dostępu: 20.05.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
RP Soliris	Rekomendacja nr 69/2016 z dnia 10 listopada 2016 Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl. w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/183/REK/RP_Soliris_69_2016_MKP.pdf (data dostępu: 09.07.2020 r.)
RP Soliris 2020	Opinia nr 106/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/187/REK/RDTL_106-2020_Soliris_aHUS.pdf (data dostępu: 17.05.2021 r.)
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium (SMC), ravulizumab 300mg/3mL and 1100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®), SMC2330, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5942/ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf (data dostępu: 17.05.2021 r.)