



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma

Warszawa, 23.08.2022 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"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opis punktów końcowych; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie wyników; • Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; • Opis punktów końcowych; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Strategia wyszukiwania	19
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	20
3.5. Badania włączone	23
3.5.1. Opracowania wtórne	26
3.5.2. Badania pierwotne	26
4. Dodatkowe publikacje.....	41
4.1. Ekstrakcja danych.....	41
4.2. Ocena jakości informacji	42
4.3. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	44
4.4. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza 48	
4.4.1. Uniknięcie przetoczeń	49
4.4.2. Aktywność LDH.....	50

4.4.3. Jakość życia.....	53
4.4.4. Przełom hemolityczny	58
4.4.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny	64
4.4.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek	65
4.4.7. Duże zdarzenia naczyniowe.....	66
4.4.8. Kliniczna manifestacja PNH	67
4.5. Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza .	68
4.5.1. Aktywność LDH.....	69
4.5.2. Przełom hemolityczny	71
4.5.3. Jakość życia.....	74
4.5.4. Uniknięcie przetoczeń	79
4.5.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny.....	80
4.5.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek	81
4.5.7. Duże zdarzenia naczyniowe.....	81
4.5.8. Kliniczna manifestacja PNH	82
4.5.9. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii	83
4.6. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza	88
4.6.1. Zgony.....	88
4.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	89
4.6.3. Zdarzenia niepożądane.....	92

4.6.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	98
4.7. Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego – chorzy uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza	101
4.7.1. Zgony.....	101
4.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	102
4.7.3. Zdarzenia niepożądane.....	106
4.7.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	112
4.8. Długookresowa ocena bezpieczeństwa RAW	115
4.8.1. Profil bezpieczeństwa.....	115
4.9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	117
4.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	120
4.10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	120
4.10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2022	124
4.10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	126
5. Ograniczenia.....	128
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
7. Dyskusja	133
8. Załączniki.....	139
8.1. Zakończone nieopublikowane badania kliniczne	139
8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	141
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	141
8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	142

8.4.1. ALXN1210-PNH-301	142
8.4.2. ALXN1210-PNH-302	146
8.4.3. Dane demograficzne dla ALXN1210-PNH-302s	150
8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	151
8.6. Skale oceny jakości badań	158
8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	166
8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	167
9. Spis tabel	169
10. Spis rysunków	173
11. Bibliografia	175

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> – Komitet Doradczy ds. Praktyk Immunizacyjnych
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi biologicznemu
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
AMCSP	ang. <i>Academy of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> – akademia zarządzania opieką i aptekami specjalistycznymi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
BL	ang. <i>base line</i> – linia bazowa
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – przełom hemolityczny
C5	białko tworzące układ dopełniacza
CAC	ang. <i>complement-amplifying condition-related</i> – zdarzenie wzmagające aktywację układu dopełniacza
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DDN	dolna granica normy
EHA	ang. <i>European Hematology Association</i> – europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EKG	elektrokardiografia
EKU	ekulizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FD	farmakodynamika
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FK	farmakokinetyka
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
GGN	górna granica normy
Hb	hemoglobina
HI	ang. haemolytic index – wskaźnik hemolityczny
HR	ang. hazard ratio – ryzyko względne
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. immunoglobulin G – immunoglobulina G
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
LDH	ang. lactate dehydrogenase – dehydrogenaza mleczanowa
LOCF	ang. last observation carried forward – ekstrapolacja ostatniej obserwacji
LSM	ang. least-squares mean – metoda najmniejszych kwadratów
MAC	ang. Membrane Attack Complex – kompleks atakujący błonę
MAVE	ang. major adverse vascular events – główne niepożądane zdarzenia naczyniowe
MD	ang. mean difference – różnica średnich
MedDRA	ang. The Medical Dictionary for Regulatory Activities – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OC	ang. observed case – metoda obserwowanych przypadków
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
Peto OR	ang. Peto odds ratio – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PNH	ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – nocna napadowa hemoglobinuria
PNH-PPQ	ang. PNH-specific Patient Preference Questionnaire – kwestionariusz oceniający preferencje dotyczące stosowanej terapii
PNH RBC	suma wielkości klonu krwinek czerwonych, granulocytów i monocytów odpowiednio typu II i typu III
QALY	ang. quality-adjusted life year – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RAW	rawulizumab
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
REMS	ang. <i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> – strategia oceny i łagodzenia ryzyka
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TA	ang. <i>transfusion avoidance</i> – uniknięcie transfuzji
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia
TTH	ang. <i>table-top haemolysis</i> – hemolizę w próbkach krwi
U	ang. <i>unit</i> – jednostka
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URTI	ang. <i>upper respiratory tract infection</i> – zakażenie górnych dróg oddechowych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – światowa organizacja zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; • chorzy stabilni klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem.
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Rawulizumab w infuzji dożylniej. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Ultomiris®. Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała chorego.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Ekulizumab (Soliris®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)”. Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥18 r.ż) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie przetoczeń; • normalizacja aktywności LDH; • zmiana aktywności LDH; • częstość występowania normalizacji aktywności LDH; • czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH; • jakość życia; • przełom hemolityczny; • stabilizacja stężenia hemoglobiny; • zmiana stężenia wolnej hemoglobiny; • przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; • duże zdarzenia naczyniowe;

	<ul style="list-style-type: none"> • kliniczna manifestacja PNH; • preferencje chorych co do rodzaju terapii; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; • Publikacje pełnotekstowe¹. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryterium systematyczności dla omawianej interwencji.</p> <p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania pierwotne dla rawulizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>ALXN1210-PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020, Schrezenmeier 2020b)</i> – badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu i ekulizumabu u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię nie leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza; • badanie <i>ALXN1210-PNH-302 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2021)</i> – badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu i ekulizumabu u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, stosujących uprzednio leczenie inhibitorami układu dopełniacza; <p>Raport zawiera także dane dotyczące charakterystyki przełomów hemolitycznych raportowanych w trakcie obu badań <i>ALXN1210-PNH-301</i> i <i>ALXN1210-PNH-302</i> (publikacja <i>Brodsky 2021</i>), uzupełnione o informacje dotyczące etapu przedłużonego obu badań, zaprezentowanych w formie plakatu w trakcie 61. spotkania ASH (publikacja <i>Hill 2019</i>). Włączono także publikację <i>Kulasekararaj 2021 b</i> (poster konferencyjny), zawierającą długookresową ocenę bezpieczeństwa RAW, przeprowadzoną na podstawie przedłużonych etapów badań <i>ALXN1210-PNH-301</i> i <i>ALXN1210-PNH-302</i>. W analizie uwzględniono także wyniki badania oceniającego preferencje chorych na PNH dotyczące wyboru pomiędzy terapią rawulizumabem a ekulizumabem (publikacja <i>Peipert 2020</i>).</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Badanie <i>ALXN1210-PNH-301</i></p> <p>Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były uniknięcie transfuzji oraz hemoliza mierzona jako normalizacja stężenia LDH². Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały procentową zmianę stężenia LDH, częstość występowania normalizacji LDH i czas do jej wystąpienia, ocenę jakości życia, występowanie przełomu hemolitycznego, stabilizację stężenia</p>

¹ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy

² Dehydrogenaza mleczanowa

hemoglobiny, przetoczenia czerwonych krwinek, duże zdarzenia naczyniowe oraz kliniczną manifestację PNH.

Wyniki wskazują na nie mniejszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu w 26. tyg. leczenia wobec wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych, potwierdzając tym samym hipotezę *non-inferiority*. Dodatkowo, pomimo braku osiągnięcia granicy istotności statystycznej, zauważalny jest trend wskazujący na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem.

Wyniki te znajdują odzwierciedlenie w danych zgromadzonych dla 52. tyg. terapii. Wykazano długookresową skuteczność RAW->RAW i przewagę względem EKU->RAW w zakresie uniknięcia przetoczeń, normalizacji aktywności LDH, jakości życia (≥ 3 -punktowa poprawa wyniku w kwestionariuszu FACIT-F, ≥ 10 -punktowa poprawa wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30), stabilizacji stężenia hemoglobiny. W trakcie etapu przedłużonego badania (od 27. do 52. tygodnia) odsetek chorych leczonych rawulizumabem doświadczających przełomu hemolitycznego był stabilny i porównywalny z odsetkiem obliczonym dla pierwszego etapu badania. W grupie, która w pierwszym etapie badania przyjmowała ekulizumab, widoczna jest znaczna różnica w częstości występowania BTH – po zmianie leczenia częstość występowania przełomu hemolitycznego spadła o 9%.

Badanie ALXN1210-PNH-302

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

Rawulizumab był nie mniej skuteczny niż ekulizumab w 26. tyg. leczenia w odniesieniu do wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych. Poza potwierdzeniem hipotezy *non-inferiority* wskazano na istnienie trendu w kierunku przewagi skuteczności RAW nad EKU.

Wyniki te znajdują odzwierciedlenie w danych zgromadzonych dla 52. tyg. terapii. Wykazano długookresową skuteczność dla RAW->RAW i przewagę względem EKU->RAW w zakresie procentowej zmiany stężenia LDH względem wartości początkowej, jakości życia (średni wynik kwestionariusza FACIT-F i kwestionariusza EORTC QLQ-C30), uniknięcia przetoczeń, stabilizacji stężenia hemoglobiny (porównywalna częstość występowania między grupami). W przedłużonym etapie badania częstość występowania BTH w grupie leczonej rawulizumabem była niska i stabilna w trakcie całego okresu obserwacji.

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

W analizie uwzględniono także dodatkowe wyniki (praca *Brodsky 2021*) dotyczące porównania obu technologii medycznych w zakresie ich wpływu na ograniczenie występowania przełomów hemolitycznych. W badaniu *ALXN1210-PNH-301* analiza czasu do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego wskazała na statystycznie istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia BTH wywołanego dowolną przyczyną w grupie chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab. Czas do wystąpienia pierwszego BTH był statystycznie istotnie

	<p>dłuższy w grupie stosującej rawalizumab niż w grupie leczonej ekulizumabem – współczynnik HR=0,36 (95% CI: 0,13; 1,0; p=0,049). Pokazano także, że ryzyko wystąpienia BTH związanego z niewystarczającą inhibicją białka C5 jest statystycznie istotnie niższe w grupie stosującej rawalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (przyjmującej ekulizumab) – HR=0, p<0,001. W badaniu <i>ALXN1210-PNH-302</i> współczynnik HR wynosił 0 ze względu na brak odnotowanych przełomów hemolitycznych w grupie leczonej rawalizumabem.</p>
<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>Badanie ALXN1210-PNH-301</p> <p>Podczas 26. tyg. obserwacji zgon odnotowano jedynie u 1 (0,8%) chorego z grupy EKU. Różnica między grupą badaną a kontrolną nie była znamienna statystycznie. W przedłużonym etapie badania nie raportowano żadnego zgonu, zarówno w grupie kontynuującej terapię RAW, jak i w grupie stosującej RAW po uprzednim leczeniu EKU.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano w 26. tyg. terapii u 8,8% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej (różnice między grupami nie były znamienne statystycznie), natomiast w 52. tyg. – odpowiednio u 7,3% i 5,9%.</p> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 26. tyg. terapii zaliczono ból głowy (36% w grupie RAW vs ok. 33% w grupie EKU), w 52. tyg. terapii było to zakażenie górnych dróg oddechowych (8,1% w grupie RAW->RAW i 4,2% w grupie EKU->RAW).</p> <p>Podczas całego czasu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano występowania zakażeń meningokokowych.</p> <p>Badanie ALXN1210-PNH-302</p> <p>W badaniu <i>Kulasekararaj 2019</i> oraz w części przedłużonej (<i>Kulasekararaj 2021</i>) w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4,1% chorych z grupy badanej i 8,2% chorych z grupy kontrolnej w 26. tyg. leczenia (różnice między grupami nie były znamienne statystycznie) oraz u odpowiednio 8,3% i 5,3% w 52. tyg. leczenia.</p> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 26. tyg. terapii zaliczono ból głowy (26,8% w grupie RAW vs ok. 17,3% w grupie EKU), w 52. tyg. terapii było to zmęczenie (13,5% w grupie RAW->RAW i 13,7% w grupie EKU->RAW).</p> <p>W żadnej z grup nie wystąpiły zakażenia meningokokowe.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>W dokumencie EMA 2019 określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Ultomiris® w populacji docelowej oceniono jako pozytywny.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. Uważa się, że obserwowane korzyści wynikające ze stosowania RAW przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem w populacji dorosłych chorych z PNH.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z ChPL Ultomiris®, FDA 2022, baz ADRReports 2022 i WHO UMC 2022.</p> <p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia rawalizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów</p>

	<p>w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń układu nerwowego oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach i nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Napadowa nocna hemoglobinuria jest rzadką, nabytą, wyniszczającą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych wywołaną mutacją somatyczną w genie PIGA. Mutacja prowadzi do powstania klonu komórek potomnych pozbawionych białek pełniących funkcję inhibitorów układu dopełniacza. Niedobór tych białek na powierzchni erytrocytów jest kluczowy dla patogenezы napadowej nocnej hemoglobinurii. U chorych obserwuje się wewnątrznaczyniową hemolizę, zaburzenia zakrzepowe oraz zaburzenia związane z niewydolnością szpiku kostnego. Okresowe nasilenie aktywności układu dopełniacza prowadzi do przełomów hemolitycznych charakteryzujących się wzmożonym rozpadem erytrocytów i objawiających się epizodami hemoglobinurii. Rekomendowany w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii produkt leczniczy Soliris® cechuje się wysoką skutecznością oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, jednak u części chorych obserwowane jest występowanie przełomów hemolitycznych związanych prawdopodobnie ze spadkiem stężenia leku w organizmie chorego, a co za tym idzie, z niewystarczającym stopniem inhibicji wolnego białka C5. Dodatkowo infuzje wykonywane co 14 dni wiążą się z koniecznością dostosowania życia prywatnego i zawodowego do sekwencji podań. Ultomiris® podawany jest co 8 tygodni, co znacząco poprawia jakość życia osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Ultomiris® całkowicie i trwale inhibuje działanie wolnej formy białka C5 w surowicy chorego, redukując tym samym ryzyko wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej i pozwalając na skuteczne kontrolowanie choroby.</p> <p>Produkt leczniczy Ultomiris® jest lekiem umożliwiającym chorym na PNH unikanie hemolizy wewnątrznaczyniowej wywołanej niewystarczającym stopniem hamowania wolnej formy białka C5. Pozwala on kontrolować objawy choroby w stopniu nie gorszym niż ekulizumab, przy jednoczesnej trwalszej inhibicji białka C5 i dłuższych interwałach pomiędzy kolejnymi podaniami. Tym samym produkt leczniczy Ultomiris® pozwala zapewnić bardziej przewidywalny przebieg choroby a także poprawia jakość życia osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię.</p> <p>Przedstawione w niniejszym raporcie dane jednoznacznie udowadniają korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Ultomiris® i zasadność jego finansowania ze środków publicznych.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ultomiris® (RAW, rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
- Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

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

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

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Ultomiris® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków³ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

³ 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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

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

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

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

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

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

3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych przeszukiwane są pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorosli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię: <ul style="list-style-type: none"> • u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; • chorzy stabilini klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z aHUS, dzieci
Interwencja	Rawulizumab w infuzji dożyłnej Dawkowanie zgodne z zalecanym w 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: <u>dawka nasycająca:</u> od ≥ 40 kg do < 60 kg : 2400 mg od ≥ 60 kg do < 100 kg : 2700 mg ≥ 100 kg : 3000 mg <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 Odstęp pomiędzy dawkami wynosi 8 tygodni.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	Ekulizumab (Soliris®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)” Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego. <ul style="list-style-type: none"> • Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu leczniczego Soliris®, podawana w infuzji dożyłnej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie; • Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu leczniczego Soliris®, podawana w infuzji dożyłnej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożyłnej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut) co 14 ± 2 dni. 	Inny niż wymieniony
	n/d w przypadku przeglądów systematycznych	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie przetoczeń; • normalizacja aktywności LDH; • zmiana aktywności LDH; • częstość występowania normalizacji aktywności LDH; • czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH; • jakość życia; • przełom hemolityczny; • stabilizacja stężenia hemoglobiny; • zmiana stężenie wolnej hemoglobiny; • przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; • duże zdarzenia naczyniowe; • kliniczna manifestacja PNH; • preferencje chorych co do rodzaju terapii; • zdarzenia i działania niepożądane. 	Niezgodne z założonymi (np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki).
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Do analizy włączane będą abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim		
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
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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.

3.5. Badania włączone

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

Dodatkowo przeszukano:

- stronę *Centre for Reviews and Dissemination*, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 93 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 110 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji,
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC⁴, na której odnaleziono 2 rekordy.

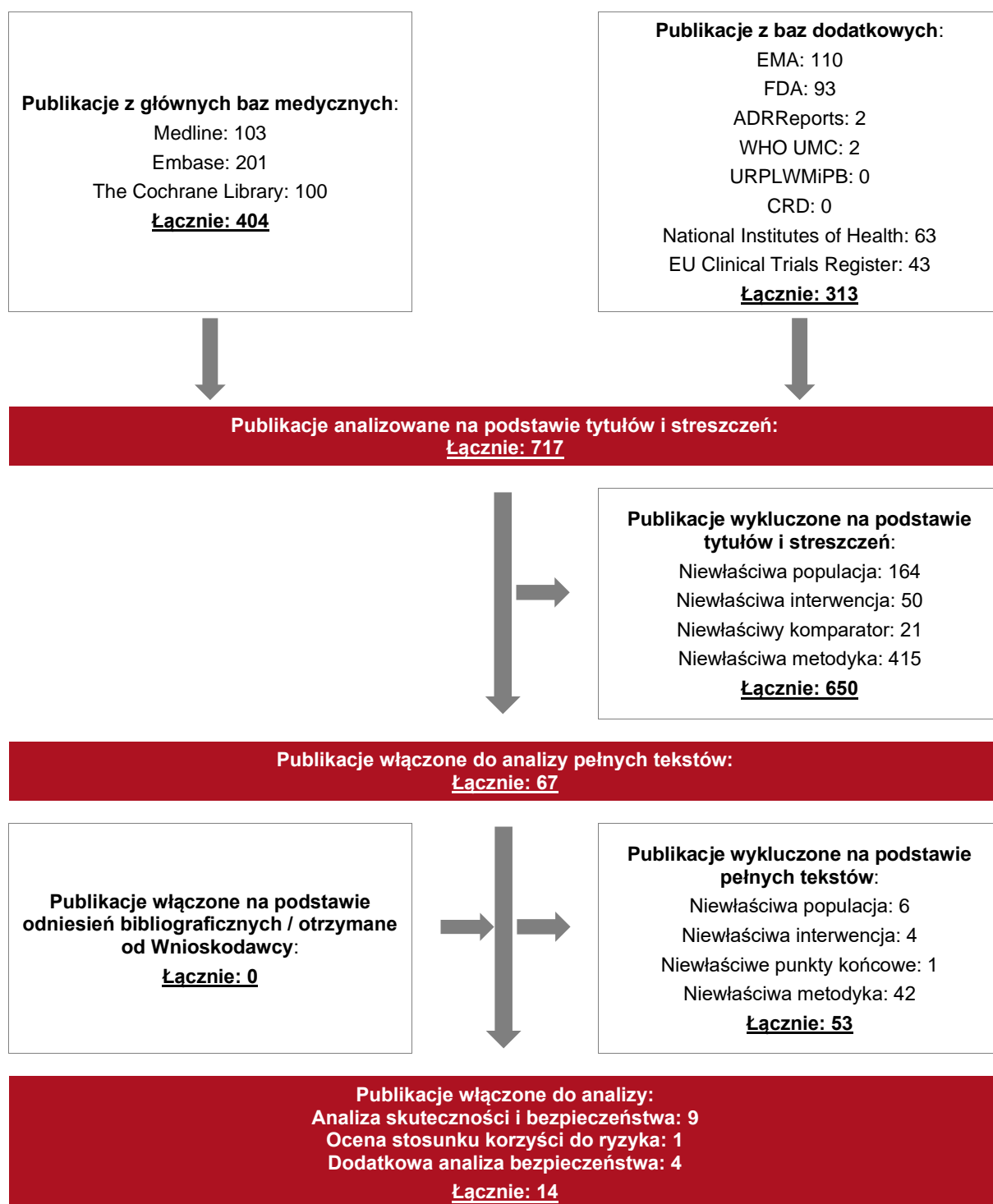
W wyniku przeprowadzonej selekcji oraz przeszukiwania odniesień bibliograficznych do analizy włączono 2 badania randomizowane (publikacje *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019*) oraz publikacje przedstawiające wyniki dotyczące przedłużonego etapu ww. badań (odpowiednio: *Schrezenmeier 2020* wraz z abstraktem *Schrezenmeier 2020b* oraz *Kulasekararaj 2021*), 1 dodatkową publikację pełnotekstową (*Brodsky 2021*) będącą rozszerzeniem analizy

⁴ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

przeprowadzanej w głównych badaniach oraz publikację pełnotekstową *Peipert 2020* odnoszącą się do punktów końcowych nie analizowanych we wspomnianych powyżej badaniach. Włączono ponad to abstrakt *Kulasekararaj 2021_b*, w ramach którego przedstawiono długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa RAW zgromadzone z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-301*, oraz uzupełniająco dane z abstraktu *Hill 2019*. W analizie uwzględniono także 5 dokumentów wyszukanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Łącznie do analizy włączono 14 dokumentów.

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

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.5.1. Opracowania wtórne

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

3.5.2. Badania pierwotne

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

- badanie *ALXN1210-PNH-301*, określane w dalszej części analizy jako *Lee 2019*, *Schrezenmeier 2020*, *Schrezenmeier 2020b*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) względem ekulizumabu (dawka początkowa 600 mg i dawka podtrzymująca 900 mg) w populacji dorosłych chorych z PNH oraz aktywnością LDH $\geq 1,5$ x GGN i przynajmniej 1 objawem choroby, wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza. Po ukończeniu pierwszej fazy badania (do 26. tygodnia) uczestnicy mieli możliwość wzięcia udziału w fazie przedłużonej – chorzy należący początkowo do grupy przyjmującej rawulizumab pozostali w tej samej grupie (ramię RAW-RAW), chorzy z grupy kontrolnej, leczeni ekulizumabem, rozpoczęli przyjmowanie rawulizumabu (ramię EKU-RAW);
- badanie *ALXN1210-PNH-302*, określane w dalszej części analizy jako *Kulasekararaj 2019* i *Kulasekararaj 2021*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) względem ekulizumabu (dawka 900 mg) w populacji dorosłych chorych z klinicznie stabilną postacią PNH, którzy przyjmowali EKU przez ≥ 6 miesięcy. Po ukończeniu pierwszej fazy badania (do 26. tygodnia) uczestnicy mieli możliwość wzięcia udziału w fazie przedłużonej – chorzy należący początkowo do grupy przyjmującej rawulizumab pozostali w tej samej grupie (ramię RAW-RAW), chorzy z grupy kontrolnej, leczeni ekulizumabem, rozpoczęli przyjmowanie rawulizumabu (ramię EKU-RAW).

W raporcie uwzględniono ponadto:

- publikację *Brodsky 2021*, będącą analizą *post-hoc* wyników dotyczących przypadków przełomów hemolitycznych zaobserwowanych w trakcie 26 tygodni leczenia chorych z PNH rawulizumabem i ekulizumabem w badaniach *Lee 2019* i *Kulasekararaj 2019* oraz poster *Hill 2019* zaprezentowany w trakcie 61. dorocznego spotkania

Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*), przedstawiający dodatkowe dane dotyczące przyczyn i częstości występowania przełomów hemolitycznych obserwowanych w etapie podstawowym (do 26 tyg.) i przedłużonym (27 – 52 tyg.) badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*;

- materiały konferencyjne przedstawiające dane zebrane dla okresu obserwacji dłuższego niż w badaniach głównych, bądź dotyczące istotnych punktów końcowych nie analizowanych we wspomnianych pracach:
 - publikację *Kulasekararaj 2021_b* (poster konferencyjny), zawierającą długookresową ocenę bezpieczeństwa RAW, przeprowadzoną na podstawie przedłużonych etapów badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*. Przedstawiono dane dla 2 lat obserwacji;
 - badanie *ALXN1210-PNH-302s*, określane w dalszej części analizy jako *Peipert 2020*. Badanie dotyczyło chorych, którzy brali udział w etapie przedłużonym badania *ALXN1210-PNH-302* i wyrazili chęć uczestniczenia w ocenie preferencji dotyczących leczenia. Biorący udział w badaniu chorzy byli leczeni za pomocą RAW lub EKU w pierwszym etapie badania, w etapie przedłużonym wszyscy przyjmowali RAW. Preferencje chorych były oceniane za pomocą 11-sto elementowego kwestionariusza dostosowanego do specyfiki terapii w napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH-PPQ, *PNH-specific Patient Preference Questionnaire*).

Tym samym należy uznać, że badania uwzględnione w raporcie pozwalają na kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

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

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAW)
<p>badanie ALXN1210- PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020, Schrezenmeier 2020b_ab)</p>	<p>Randomizowane, z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non- inferiority</i></p>	<p>Jadad: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia)</p>	<p>Badanie składało się z 3 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skringowy (4 tygodnie); • etap główny (randomizowany, 26 tygodni); • etap przedłużony badania (do 2 lat). 	<p>Dorośli chorzy z PNH z aktywnością LDH $\geq 1,5 \times$ GGN i przynajmniej 1 objawem choroby, uprzednio nieleczeni inhibitorem układu dopełniacza.</p>	<p>Grupa badana: N=125 Grupa kontrolna: N=121</p>	<p><u>RAW w podaniu dożylnym</u></p> <p>Dawka początkowa (dzień 1.) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥ 40 do <60 kg 2400 mg, masa ciała ≥ 60 do <100 kg 2700 mg, masa ciała ≥ 100 kg 3000 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca (dzień 15., następnie co 8 tygodni) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥ 40 do <60 kg 3000 mg, masa ciała ≥ 60 do <100 kg 3300 mg, masa ciała ≥ 100 kg 3600 mg.</p>
						<p>Uwagi: Wszyscy chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokami w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia badania. Chorych rozpoczynających leczenie w ciągu mniej niż 2 tygodni od szczepienia poddawano profilaktycznej terapii antybiotykami (przez co najmniej 2 tyg. po szczepieniu).</p> <p>W etapie przedłużonym badania, wszyscy chorzy stosowali RAW: chorzy początkowo przypisani do grupy RAW kontynuowali przyjmowanie dotychczasowego schematu terapii, a chorzy z grupy ECU rozpoczęli stosowanie RAW w 183. dniu badania od przyjęcia dawki początkowej, a następnie podawano im dawki podtrzymujące (w 197. dniu badania a następnie co 8 tygodni) (dawki ustalano w zależności od masy ciała chorego, analogicznie do dawek opisanych dla grupy RAW).</p>
						<p><u>RAW w podaniu dożylnym</u></p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAW)
<p>badanie ALXN1210-PNH-301 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2021)</p>	<p>Randomizowane, z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>	<p>Jadad: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia, brak opisu zaślepienia)</p>	<p>Badanie składało się z 3 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skriningowy (4 tygodnie); • etap główny (randomizowany, 26 tygodni); • etap przedłużony badania (do 2 lat). 	<p>Dorośli chorzy z klinicznie stabilną postacią PNH, którzy przyjmowali EKU przez ≥6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: N= 97 Grupa kontrolna: N=98</p>	<p>Dawka początkowa (dzień 1.) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥40 do <60 kg 2400 mg, masa ciała ≥60 do <100 kg 2700 mg, masa ciała ≥100 kg 3000 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca (dzień 15., następnie co 8 tygodni) w zależności od masy ciała chorego wynosiła: masa ciała ≥40 do <60 kg 3000 mg, masa ciała ≥60 do <100 kg 3300 mg, masa ciała ≥100 kg 3600 mg.</p>
						<p>Uwagi: w etapie przedłużonym badania, wszyscy chorzy stosowali RAW: chorzy początkowo przypisani do grupy RAW kontynuowali przyjmowanie dotychczasowego schematu terapii, a chorzy z grupy EKU rozpoczęli stosowanie RAW w 183. dniu badania od przyjęcia dawki początkowej, a następnie podawano im dawki podtrzymujące (w 197. dniu badania a następnie co 8 tygodni) (dawki ustalano w zależności od masy ciała chorego, analogicznie do dawek opisanych dla grupy RAW).</p>

3.5.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informacje dotyczące sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.1.

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Ocena skuteczności

W raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

Ocena profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Unikanie przetoczeń	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	<p>Częstość występowania uniknięcia przetoczeń stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301. Punkt ten był równorzędny z oceną normalizacji aktywności LDH.</p> <p>Unikanie przetoczeń zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy nie przebyli zabiegu transfuzji krwi i nie wymagali jego przeprowadzenia zgodnie z wytycznymi określonymi w protokole badania do 26 tyg. Przetoczenia czerwonych komórek krwi przeprowadzano, gdy poziom hemoglobiny wynosił ≤ 9 g/dl, u chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z niedokrwistością o wystarczającym nasileniu, aby uzasadnić przetoczenie krwi lub gdy poziom hemoglobiny u chorych wynosił ≤ 7 g/dl niezależnie od obecności objawów podmiotowych i przedmiotowych.</p> <p>W badaniu ALXN1210-PNH-302 uniknięcie przetoczenia stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Im niższa częstość występowania uniknięcia przetoczeń tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Konieczność przeprowadzenia transfuzji jest ważnym miernikiem nasilenia PNH wiążącym się z negatywnymi skutkami i wynikami u chorych. Jest ona zarówno środkiem wspomagającym, jak i ważnym miernikiem aktywności choroby przed i podczas leczenia [Lee 2019].</p>
Normalizacja aktywności LDH	ALXN1210-PNH-301	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301 stanowiła hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH. Punkt ten był równorzędny z unikaniem przetoczeń. W badaniu mierzono skorygowaną częstość występowania normalizacji aktywności LDH od 4 tyg. do 26 tyg. ($GGN=246 \cdot GGN/LDH$).</p>	<p>Im wyższa skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Podwyższona hemoliza (aktywność LDH $\geq 1,5$ x GGN) jest ważnym miernikiem nasilenia PNH i wiąże się z negatywnymi skutkami choroby.</p> <p>Doniesienia z Międzynarodowego Rejestru PNH i innych wskazują, że podwyższona hemoliza, a dokładniej zwiększona</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>aktywność LDH, jest wskaźnikiem prognostycznym w PNH. Obecność ≥ 1 zgłoszonego objawu związanego z PNH towarzysząca hemolizie powoduje szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą [Lee 2019].</p> <p>Chorzy mogą doświadczać przełomu hemolitycznego, w wyniku którego następuje nawrót objawów PNH oraz zwiększone ryzyko poważnych komplikacji [Kulasekararaj 2019].</p>
Zmiana aktywności LDH	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	<p>Procentowa zmiana aktywności LDH względem wartości początkowych stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301.</p> <p>Wartość początkową LDH zdefiniowano jako średnią wszystkich dostępnych wartości LDH przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>W badaniu ALXN1210-PNH-302 procentowa zmiana aktywności LDH w 26 tyg. względem początku badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	Im wyższa procentowa zmiana aktywności LDH względem wartości początkowych (prowadząca do uzyskania prawidłowych wartości aktywności LDH) tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Aktywność LDH jest ważnym miernikiem nasilenia PNH i wiąże się z negatywnymi skutkami i wynikami u chorych.</p> <p>Doniesienia z Międzynarodowego Rejestru PNH i innych wskazują, że podwyższona hemoliza, a dokładniej zwiększona aktywność LDH, jest wskaźnikiem prognostycznym w PNH.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniach ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302.	Im wyższa częstość występowania normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.	Obecność ≥ 1 zgłoszonego objawu związanego z PNH towarzysząca hemolizie powoduje szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą [Lee 2019].
Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH	ALXN1210-PNH-301	Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301.	Im krótszy czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH tym skuteczniejsze leczenie.	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACIT-F	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	<p>Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACIT-F</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F jest 13-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje takie elementy, jak zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii oraz wpływ tych uczuć na codzienne funkcjonowanie. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego. Poczucie można punktować odwrotnie, aby zapewnić skalę, w której wyższe wyniki</p>	Im wyższy wynik (co odpowiada silniejszemu zmęczeniu chorego) tym niższa skuteczność leczenia.	Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie [Schrezenmeier 2014].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>reprezentują lepsze funkcjonowanie lub mniejsze zmęczenie [Golon 2017, Chandran 2007]</p> <p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F (wersja 4) względem początku badania stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>ALXN1210-PNH-301</i> i <i>ALXN1210-PNH-302</i>. Wynik początkowy kwestionariusza zdefiniowano jako ostatni dostępny wynik przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania ≥ 3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F.</p>		
<p>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC</p>	<p><i>ALXN1210-PNH-301</i> <i>ALXN1210-PNH-302</i></p>	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30⁵ zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny chorych, które odnoszą się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych i funkcjonowania społecznego, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, trzy skale oceniające objawy chorobowe takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, jak również skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: duszności, bezsenność, zaparcia oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby [Zawisza 2010].</p> <p>W badaniu <i>ALXN1210-PNH-301</i> każda z podskal kwestionariusza miała zakres od 0 do 100%, wysoki wynik reprezentował wyższy poziom odpowiedzi na leczenie. Wysoki wynik dla skali funkcjonalnej reprezentował wysoki</p>	<p>Im niższe wartości wyniku kwestionariusza tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie [Schrezenmeier 2014].</p>

⁵ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale*- Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji ds. badań i leczenia raka w skali 30-punktowej

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>poziom funkcjonowania, natomiast wysoki wynik dla skali objawowej reprezentował wysoki poziom występowania symptomów.</p> <p>Zmiana wyniku względem wartości początkowych oraz częstość występowania ≥ 10-punktowej poprawy wyniku kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiły dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lee 2019</i>. Wynik początkowy kwestionariusza zdefiniowano jako ostatni dostępny wynik przed pierwszym podaniem leku.</p> <p>W badaniu <i>ALXN1210-PNH-302</i> wyniki uzyskane z kwestionariusza odzwierciedlały populację stabilnych chorych, a zmiany wyników w trakcie badania były podobne w obu grupach leczenia.</p>		
Przełom hemolityczny	<i>ALXN1210-PNH-301</i> <i>ALXN1210-PNH-302</i>	<p>Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>ALXN1210-PNH-301</i> i <i>ALXN1210-PNH-302</i>.</p> <p>Przełom hemolityczny zdefiniowano jako jeden nowy lub pogarszający się objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z hemolizą wewnątrznaczyniową obejmujący: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemię (stężenie hemoglobiny wynoszące 10 g/dL), duże znaczenia naczyniowe (zakrzepica, dysfagia, zaburzenia erekcji). Objaw ten musiał współwystępować ze stężeniem LDH wynoszącym $\geq 2 \times \text{GGN}$ po uprzednim zmniejszeniu stężenia LDH do wartości $< 1,5 \times \text{GGN}$ w czasie leczenia.</p>	Im wyższa częstość występowania przełomu hemolitycznego tym niższa skuteczność leczenia.	PNH jest spowodowana mutacją genu PIGA i utratą jego zdolności enzymatycznej, co prowadzi do podatności krwinek czerwonych na lizę za pośrednictwem dopełniacza. Skutkuje to niedokrwistością hemolityczną, a przebieg nasilonej hemolizy ma najczęściej postać przełomu hemolitycznego, dlatego punkt ten uznaje się za istotny klinicznie [Santagostino 2019].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stabilizacja stężenia hemoglobiny	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	W badaniach ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 stabilizacja stężenia hemoglobiny stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W badaniach oceniano częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny, które zdefiniowano jako stężenie nieprzekraczające wartości ≥ 2 g/dl od momentu rozpoczęcia badania w przypadku braku transfuzji krwi.	Im wyższy częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny tym wyższa skuteczność leczenia.	Według autorów publikacji Lee 2019 analizowany parametr jest istotny klinicznie.
Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	Częstości występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302	Im niższa częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej analizowanego parametru, jednakże w związku z tym, że liczba przetoczonych jednostek krwi powiązana jest z uniknięciem transfuzji, w opinii analityków jest to istotny klinicznie parametr.
Duże zdarzenia naczyniowe	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	Częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych, w tym zakrzepicy, stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301. W badaniu ALXN1210-PNH-302 częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im niższa częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych tym wyższa skuteczność leczenia.	Duże zdarzenia naczyniowe ze szczególnym uwzględnieniem zakrzepicy są główną przyczyną zgonów wśród chorych na PNH [Piekarska 2015].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kliniczna manifestacja PNH	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	<p>Kliniczne objawy manifestacji PNH obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie; • ból brzucha; • duszność; • dysfagia; • ból w klatce piersiowej; • hemoglobinuria; • zaburzenia erekcji. <p>Częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302.</p>	<p>Im mniejsza częstość występowania klinicznej manifestacji PNH tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Wymienione parametry dotyczące objawów klinicznych PNH mają bardzo duży wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, np. na jakość życia chorych.</p> <p>Objawy te są nie tylko wyniszczające i niepokojące, ale także mogą być miernikiem przewidującym zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej i zgonu [Weitz 2013].</p>
Preferencje chorego odnośnie rodzaju terapii	ALXN1210-PNH-302 (Peipert 2020)	<p>Preferencje chorych co do wyboru rodzaju terapii (RAW vs EKU) badano przy użyciu 11-elementowego kwestionariusza PNH-PPQ, oceniającego m.in. częstość infuzji, przewidywalność terapii, wpływ na jakość życia, stopień kontroli objawów choroby.</p>	<p>Większa częstość wskazywania jednej z terapii jako preferowanej świadczy o jej przewadze w subiektywnej ocenie chorych.</p>	<p>Dobranie terapii zgodnej z preferencjami chorego zwiększa prawdopodobieństwo dostosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym wzmacnia skuteczność leczenia. [Hazelwood 2018]</p>
Profil bezpieczeństwa	ALXN1210-PNH-301 ALXN1210-PNH-302	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

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

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

4. Dodatkowe publikacje

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

- 2 publikacje EMA [EMA 2019, ChPL Ultomiris®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 publikację FDA [FDA 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy, w tym jedno badanie zakończone przedwcześnie oraz 1 badanie zakończone nieopublikowane. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

4.1. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.7);
- ze względu na zmianę terapii w ramieniu komparatora dla etapu przedłużonego badań nie wykonywano obliczeń dla porównania pomiędzy grupami;
- w publikacji *Kulasekararaj 2021_b* dane dot. bezpieczeństwa zostały przedstawione w postaci liczby chorych, u których raportowano występowanie zdarzeń oraz w postaci liczby zdarzeń. W związku z dostępnością danych pozwalających na określenie częstości występowania zdarzeń odstąpiono od prezentowania wyników dot. ich liczby.

4.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6.

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

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*

Domena	Badanie <i>Kulasekararaj 2019</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Lee 2019</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi.	Niskie ryzyko błędu.	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją do 6 grup w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi (0, 1-14, >14 jednostek koncentratu czerwonych krwinek w czasie roku przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku) i aktywność LDH podczas badań przesiewowych (1,5 do <3 x GGN lub ≥3 x GGN).	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie Kulasekararaj 2019	Ocena ryzyka błędu	Badanie Lee 2019	Ocena ryzyka błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi. Brak szczegółowych informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Randomizacja ze stratyfikacją do 6 grup w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi i aktywność LDH podczas badań przesiewowych. Brak szczegółowych informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.	Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

4.3. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowej) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

Ocenę skuteczności terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *ALXN1210-PNH-301* (publikacje *Lee 2019*, *Schrezenmeier 2020* oraz *Schrezenmeier 2020b*) względem następujących punktów końcowych:

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

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *ALXN1210-PNH-301* były: uniknięcie przetoczeń oraz hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, testowano hierarchicznie hipotezę *non-inferiority* dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (zmiana aktywności LDH, zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F, częstość występowania przełomu hemolitycznego i stabilizacji stężenia hemoglobiny). W przypadku potwierdzenia tej hipotezy, testowano hipotezę *superiority* dla wybranych punktów końcowych w następującej kolejności: przełom hemolityczny, zmiana aktywności LDH, normalizacja aktywności LDH, zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F, stabilizacja stężenia hemoglobiny oraz uniknięcie przetoczeń.

W rozdziale uwzględniono także dane przedstawione w publikacji *Brodsky 2021* oraz *Hill 2019* dotyczące częstości występowania przełomów hemolitycznych. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* obejmujące:

- częstość występowania zmian stężenia LDH $\geq 2x$ GGN;
- związek pomiędzy przełomem hemolitycznym a stężeniem białka C5;

- częstość występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjento-lat.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.4.1. Uniknięcie przetoczeń

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

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

Dane dla dłuższego okresu obserwacji wskazują, że więcej chorych uniknęło przetoczeń w 52. tyg. terapii względem 26. tyg. terapii. Należy również zauważyć, że odsetek chorych z uniknięciem przetoczeń w 52. tyg. terapii był wyższy w grupie chorych zmieniających leczenie z RAW na EKU w porównaniu z grupą chorych przyjmujących EKU do 26. tyg. leczenia.

Dodatkowo, w publikacji *Schrezenmeier 2020b* podano informację, zgodnie z którą ponad 90% chorych, którzy uniknęli przetoczeń podczas pierwszych 26 tygodni terapii utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu leczenia, a ok. 38% chorych spośród chorych, u których konieczne było wykonanie transfuzji w 26. tyg. obserwacji, w 52. tyg. nie wymagało ich przeprowadzenia. Analogicznie, w przypadku chorych z grupy EKU -> RAW było to odpowiednio ok. 87% chorych oraz ok. 28% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 6.
Częstość występowania uniknięcia przetoczeń

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

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>Schrezen meier 2020</i>	27-52 tyg.	95 (76,6)	124	80 (67,2)	119	n/d [§]	
Częstość występowania utrzymania uniknięcia przetoczeń							
<i>Schrezen meier 2020b</i>	52 tyg.	83 (90,2)	92	69 (86,2)	80	n/d [§]	
Częstość występowania uniknięcia przetoczeń wśród chorych, którzy wymagali przetoczeń w 26. tyg.							
<i>Schrezen meier 2020b</i>	52 tyg.	12 (37,5)	32	11 (28,2)	39	n/d [§]	

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

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

***różnica w częstości występowania

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

4.4.2. Aktywność LDH

4.4.2.1. Normalizacja aktywności LDH

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH

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

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

**wartości podane przez autorów badania (wartość OR była skorygowana; wartości p_{inf} określono w ramach analizy *post-hoc*)

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

4.4.2.2. Zmiana aktywności LDH

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Zmiana aktywności LDH

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

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

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

4.4.2.3. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

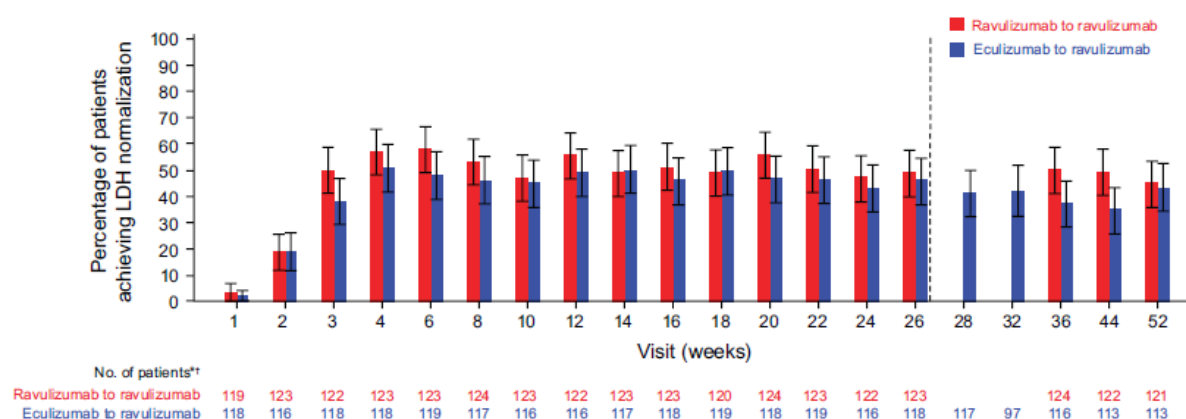
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Jak wskazali autorzy badania Lee 2019 średnia aktywność LDH uległa szybkiej redukcji i normalizacji po rozpoczęciu stosowania badanego leku, a normalizacja LDH utrzymywała się przez cały 26-tygodniowy okres leczenia. W 26. tygodniu

badania obserwowano ją u ok. 49% chorych z grupy RAW i ok. 47% chorych z grupy EKU. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Występowanie normalizacji aktywności LDH w 26. tyg. leczenia odnotowano u 43,5% chorych otrzymujących RAW przez cały okres obserwacji oraz u 40,3% chorych przyjmujących RAW po uprzedniej terapii EKU. Należy zauważyć, że wyższą skuteczność leczenia raportowano w grupie stosującej interwencję badaną.

Analiza częstości występowania normalizacji aktywności LDH w czasie wskazuje, że w niemal każdym analizowanym punkcie czasowym (wyjątek stanowiła jedynie ocena przeprowadzona w 14. i 8. tygodniu leczenia, przy czym różnica między grupami była nieznaczna) do 26. tyg. obserwacji u większego odsetka chorych stosujących RAW raportowano osiągnięcie tego punktu końcowego względem chorych stosujących EKU. Tendencja ta utrzymywała się do 52. tygodnia leczenia. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Schrezenmeier 2020

*liczba chorych może być niższa niż liczba chorych uczestniczących w badaniu w danym punkcie czasowym z powodu wykluczenia chorych ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym ≥ 6 mmol/l i LDH $\geq 2 \times$ ULN, chorych z brakującymi próbkami (z powodu błędu ośrodka lub z jakiegokolwiek innego powodu) lub przerwania leczenia przez chorego w trakcie przedłużonej fazy badania
†stężenia LDH nie mierzono u chorych w grupie RAW -> RAW w dniach 197. i 225.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH								
<i>Lee 2019</i>	26. tydz.	61 (48,8)	125	54 (44,6)	121	1,18 (0,72; 1,95)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d
<i>Schrezenm eier 2020</i>	27-52 tyg.	54 (43,5)	124	48 (40,3)	119	n/d**		

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

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

4.4.2.4. Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 10.
Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH

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

*obliczenia własne

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

4.4.3. Jakość życia

4.4.3.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

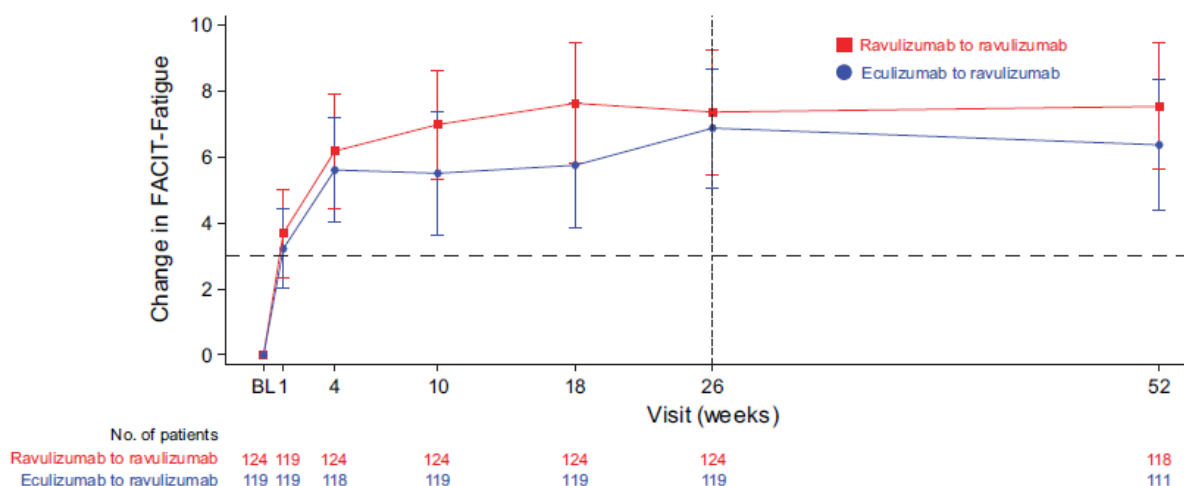
Badanie	OBS	RAW		EKU		Różnica średnich (95% CI)**	Non-inferiority
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem początku badania							
Lee 2019	26 tyg.	7,07 (5,55; 8,60)	125	6,40 (4,85; 7,96)	121	0,67 (-1,21; 2,55)	TAK* p _{inf} <0,0001**

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

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

Wykres przedstawiający średnią zmianę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F przedstawiono poniżej. Zaobserwować można tendencję, zgodnie z którą od 26. tyg. do końca przedłużonego okresu badania wielkość zmiany utrzymywała się na stabilnym poziomie w obydwu analizowanych grupach, z nieznacznymi wahaniami w grupie chorych zmieniających leczenie z EKU na RAW.

Rysunek 3.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Schrezenmeier 2020

Wynik w kwestionariuszu FACIT-F mieści się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie. Przerwana linia pozioma wskazuje próg, który wyznacza klinicznie istotną poprawę (>3 punkty)

4.4.3.2. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena częstości występowania ≥ 3 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W 26. tyg. terapii w grupie RAW odnotowano wyższy odsetek chorych z ≥ 3 -punktową poprawą wyniku w kwestionariuszu FACIT-F (61,6%) niż w grupie EKU (58,7%). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Dane dla dłuższego okresu obserwacji wskazują, że wyższy odsetek chorych stosujących RAW uzyskał ≥ 3 -punktową poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem tygodnia 26.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

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

Badanie	OBS	RAW (RAW- >RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU- >RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania ≥ 3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	77 (61,6)	125	71 (58,7)	121	1,13 (0,68; 1,88)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d
<i>Schrezenmeier 2020</i>	27-52 tyg.	80 (64,5)	124	68 (57,1)	119	n/d**		

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

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

4.4.3.3. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

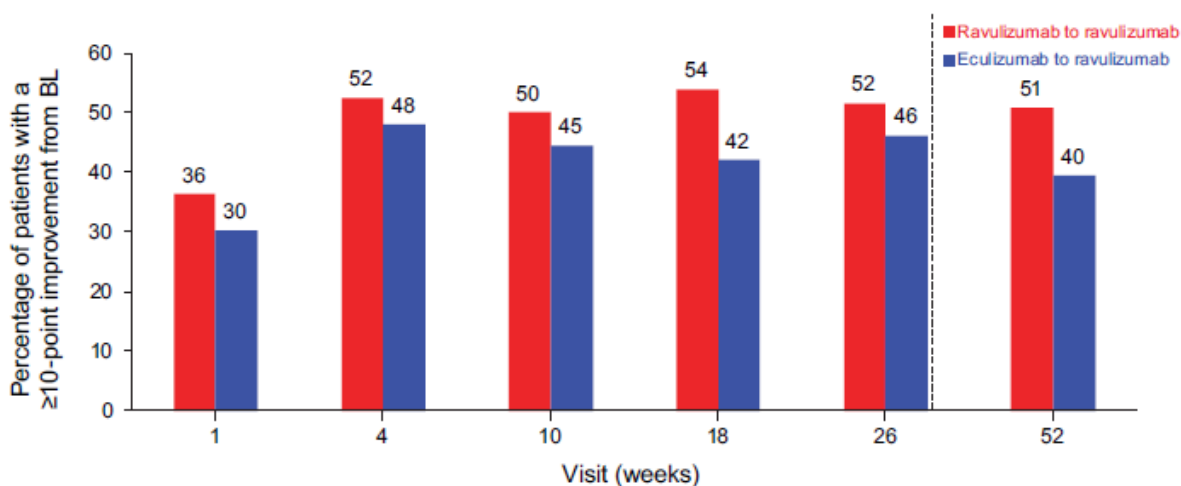
Tabela 13.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

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

Odsetki te utrzymywały się i pozostały na zbliżonym poziomie do 52. tygodnia obserwacji. Również u podobnego odsetka chorych z ramienia RAW -> RAW oraz EKU -> RAW w 52. tyg. terapii raportowano poprawę o ≥ 10 punktów w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i zmęczenia. Tendencje te są widoczne na wykresach poniżej.

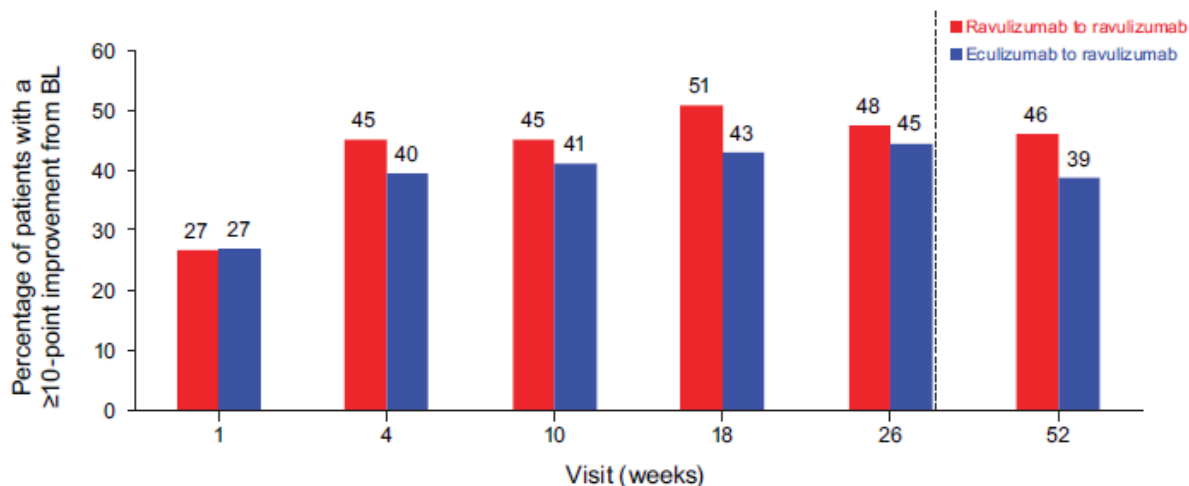
Rysunek 4.
Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia



Źródło: Schrezenmeier 2020

Rysunek 5.

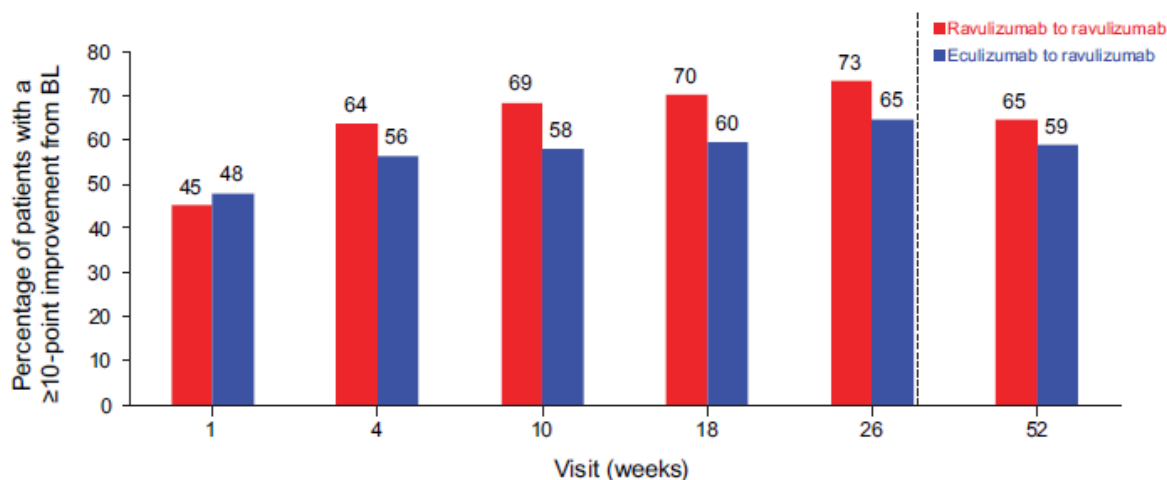
Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego



Źródło: Schrezenmeier 2020

Rysunek 6.

Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie zmęczenia



Źródło: Schrezenmeier 2020

4.4.3.4. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

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

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

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

4.4.4. Przełom hemolityczny

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

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

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

badania przyjmowała ekulizumab, widoczna jest znaczna różnica w częstości występowania BTH – po zmianie leczenia częstość występowania przełomu hemolitycznego spadła o 9%.

Tabela 15.
Częstość występowania przełomu hemolitycznego

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica [^] (95% CI)**	Non-inferiority	IS***
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania przełomu hemolitycznego								
Lee 2019	26 tyg.	5 (4,0)	125	13 (10,7) ^{^^}	121	-6,7 (-14,21; 0,18)	TAK* p _{inf} <0,0001**	NIE p<0,06**
Schrezenmeier 2020	26 tyg.	5 (4,0)	125	15 (12,4) ^{^^}	121		n/d	
Lee 2019 (Hill 2019)	27-52 tyg.	4 (3,2) [#]	124	2 (1,7) ^{##}	119		n/d [§]	
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.	5 (4,0) ^{###}	124	2 (1,7)	119		n/d [§]	

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

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

***IS określona na podstawie p-wartości

[^]różnica w częstości występowania

^{^^}spośród 13 chorych, 2 chorych doświadczyło 2 epizodów BTH, łącznie odnotowano 15 przypadków BTH

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

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

^{###}łącznie u 4 chorych wystąpiło 5 zdarzeń; jeden chory z 2 zdarzeniami miał jedno zdarzenie związane z zakażeniem i jedno zdarzenie niezwiązane z wolnym C5 ≥0,5 µg/ml lub zakażeniem

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

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

Przełom hemolityczny zaliczano do jednej z trzech kategorii:

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

W okresie 26. tyg. terapii w badaniu Lee 2019 żaden z epizodów BTH w grupie RAW nie był powiązany z niewystarczającą inhibicją białka C5, natomiast w grupie EKU odsetek przełomów hemolitycznych wywołanych suboptymalnym hamowaniem aktywności C5 wyniósł 46,6%. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna. Jako przyczynę wystąpienia 80,0% epizodów BTH w grupie RAW uznano wystąpienie czynników wzmagających aktywność układu dopełniacza, pozostałych 20,0% nie powiązano ani z suboptymalną inhibicją białka C5, ani z CACs. W przypadku grupy leczonej ekulizumabem BTH klasyfikowane jako efekt wystąpienia CACs, oraz niezwiązane ani z niewystarczającym hamowaniem C5, ani z CACs wystąpiło u niespełna 27,0% chorych. W czasie przedłużonego etapu nie raportowano przypadków BTH lub też wystąpiły one u pojedynczych chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 16.
Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ^{^^} ^
		n (%)	N	n (%)	N			
Liczba epizodów BTH związanych z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu								
Lee 2019 (Brodsky 2021)	26 tyg.	0 (0,0)	5#	7* (46,6)*	15#	0,14 (0,02; 1,13)	-0,47 (-0,80; -0,14)	TAK P=0,006
Schrezenmeier 2020	26 tyg.	0 (0,0)	125	7 (5,8)	121	0,12 (0,03; 0,56)	-0,06 (-0,10; -0,01)	TAK
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.	0 (0,0)	124	0 (0,0)	119	n/d ^{^^}		
Liczba epizodów BTH związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs)								
Lee 2019 (Brodsky 2021)	26 tyg.	4 (80,0)	5#	4 (26,7)	15#	11,0 (0,93; 130,32)	0,53 (0,12; 0,95)	TAK P=0,01

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ^{^^} ^
		n (%)	N	n (%)	N			
Schrezenmeier 2020	26 tyg.	4 (3,2)	125	4 (3,3)	121	0,97 (0,24; 3,96)	-0,00 (-0,05; 0,04)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.	1 (0,8)	124	1 (0,8)	119	n/d ^{^^}		
Liczba epizodów BTH niezwiązanych ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs								
Lee 2019 (Brodsky 2021)	26 tyg.	1 (20,0)	5#	4 (26,7)	15#	0,69 (0,06; 8,15)	-0,07 (-0,48; 0,35)	NIE
Schrezenmeier 2020	26 tyg.	1 (0,8)	125	4 (3,3)	121	0,24 (0,03; 2,14)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.	4 (3,2)	124	1 (0,8)	119	n/d ^{^^}		

#wartość N oznacza liczbę chorych u których wystąpił BTH, które wystąpiły w podanym okresie obserwacji (bez podziału na powody epizodów BTH)

*dwóch chorych przechodziło w tym samym czasie infekcję

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

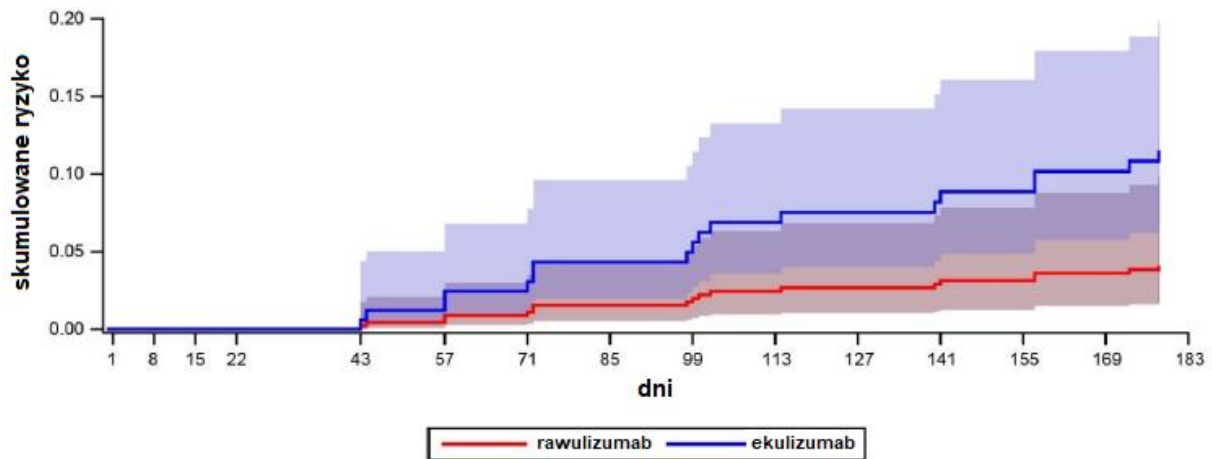
^{^^}dla okresu przedłużonego badania przedstawiano jedynie dane liczbowe ze względu na fakt zmiany terapii w grupie kontrolnej

≥0,5 µg/mL odnotowano również zakażenie

W publikacji *Brodsky 2021* porównano także częstość występowania BTH w przeliczeniu na 100-pacjentolat ekspozycji na RAW lub EKU. Analiza danych z badania *Lee 2019* wskazała na 3-krotnie wyższą częstość występowania przełomów hemolitycznych wśród chorych leczonych EKU w porównaniu do RAW (IRR=0,32 (95% CI: 0,11; 0,92), różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna (p=0,034)) – współczynnik zapadalności IRR wyniósł w grupie EKU 21,5 (95% CI: 8,9; 51,7) zdarzeń na 100 pacjentolat, natomiast w grupie RAW wynosił on 6,8 (95% CI: 2,2; 21,5).

Czas do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego, niezależnie od jego przyczyny był statystycznie istotnie niższy w grupie leczonej rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab – współczynnik HR wyniósł 0,36 (95% CI: 0,13; 1,0), p=0,049.

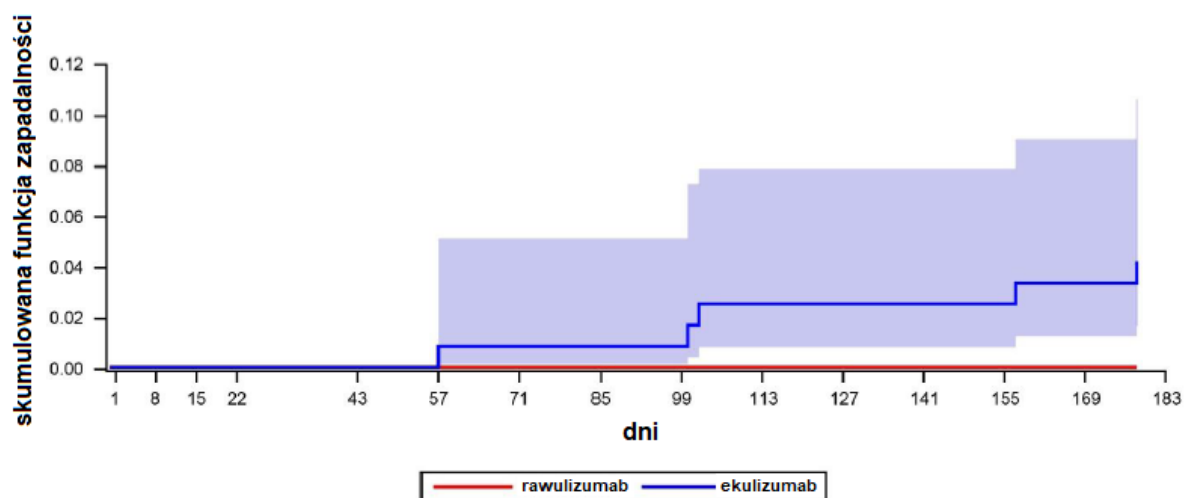
Rysunek 7.
Czas do wystąpienia przełomu hemolitycznego z dowolnej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019



Źródło: Brodsky 2021 Appendix

Wykazano także, że stosowanie rawulizumabu obarczone jest statystycznie istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją aktywności białka C5 (dane skorygowane o ryzyko wynikające z CACs lub nieznaną przyczyną). Współczynnik HR 0,10 (95% CI: 0,01; 0,81, p=0,031).

Rysunek 8.
Czas do wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją stężenia białka C5, skorygowany o ryzyko wynikające z CACs lub innej przyczyny wśród chorych włączonych do badania Lee 2019



Źródło: Brodsky 2021 Appendix

Oceniono również istnienie korelacji stężenia wolnego C5 w osoczu chorego (<0,5 µg/ml vs ≥0,5 µg/ml) z wystąpieniem przełomu hemolitycznego. U wszystkich chorych leczonych rawulizumabem (zarówno rozpoczynających leczenie, jak i stosujących uprzednio ekulizumab) obserwowano stężenie wolnego białka C5 nie przekraczające 0,5 µg/ml. W badaniu *Lee 2019* odsetek chorych, którzy doświadczyli BTH (niezależnie od stosowanego leczenia) wyniósł 40% w grupie osób, u których kiedykolwiek stwierdzono stężenie C5≥0,5 µg/ml i 5,2% wśród chorych, u których każdy pomiar stężenia wolnego białka C5 wskazywał na wartość <0,5 µg/ml (RR=7,7).

4.4.4.1. Zmiany stężenia LDH ≥ 2x GGN

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

W badaniu *Lee 2019* wzrost stężenia LDH dotyczył 8,8% (95% CI: 3,8; 13,8) chorych leczonych rawulizumabem oraz 20,7% (95% CI: 13,5; 27,9) chorych przyjmujących ekulizumab. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -11,7% (95% CI: -20,7; -2,7) i była statystycznie istotna (p=0,012).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 17.
Częstość występowania stężenia LDH ≥ 2x GGN

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica** *** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N		
Stężenie LDH ≥ 2x GGN							
<i>Lee 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	11 (8,8)	125	25 (20,7)	121	-11,7 (-20,7; -2,7)	TAK (p=0,012)

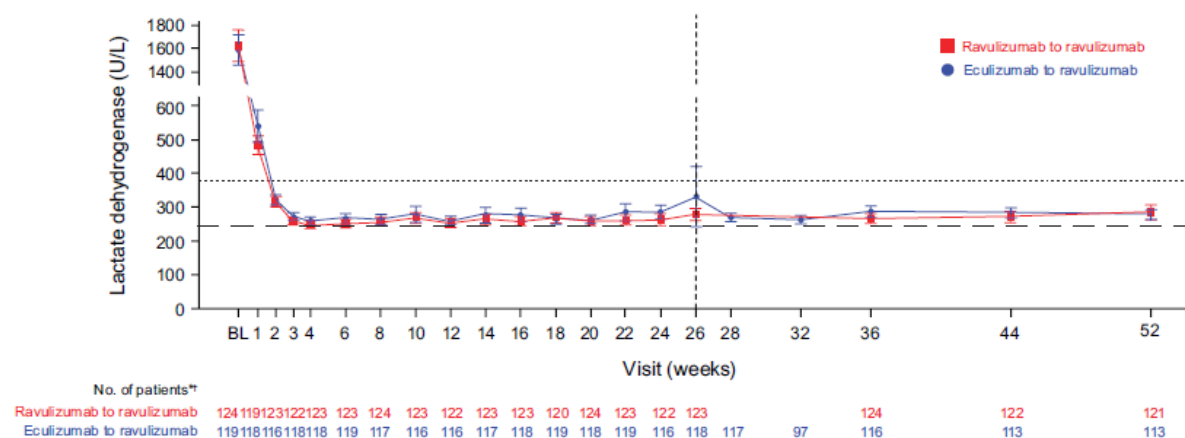
*wartość n obliczono na podstawie wartości procentowej przedstawionej w pracy *Brodsky 2021*

**różnica w częstości występowania

***wartości podane przez autorów badania

Dodatkowo, na rysunku poniżej przedstawiono średnie stężenia LDH do 52. tygodnia obserwacji. Stężenia LDH pod koniec okresu analizy pierwotnej utrzymywały się przez cały okres etapu przedłużonego badania dla obydwu analizowanych grup.

Rysunek 9.
Średnie stężenia LDH w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Schrezenmeier 2020

Przerywana linia pozioma oznacza 1× ULN, a kropkowana linia pozioma oznacza 1,5× ULN
*liczba chorych może być niższa niż liczba chorych uczestniczących w badaniu w danym punkcie czasowym z powodu wykluczenia chorych ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym ≥ 6 mmol/l i LDH $\geq 2 \times$ ULN, chorych z brakującymi próbkami (z powodu błędu ośrodka lub z jakiegokolwiek innego powodu) lub przerwania leczenia przez chorego w trakcie przedłużonej fazy badania
†stężenia LDH nie mierzono u chorych w grupie RAW -> RAW w dniach 197. i 225.

4.4.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny

Ocena częstości występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Lee 2019. Wykazano, że w 26. tyg. terapii rawulizumab był nie gorszy od eculizumabu w przypadku oceny tego punktu końcowego. Różnica między grupami wynosiła 2,9 (95% CI: -8,80; 14,64), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od wartości -20% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Dane dla przedłużonego okresu badania wskazują ponadto, że stabilizacja stężenia hemoglobiny występowała częściej w 52. tyg. leczenia niż w 26. tyg. leczenia w grupie chorych stosujących RAW, co świadczy o długookresowej skuteczności interwencji badanej. Również po zmianie leczenia z ECU na RAW odsetek chorych ze stabilizacją stężenia hemoglobiny był wyższy niż podczas 26-tygodniowej terapii ECU.

Dodatkowo, w publikacji Schrezenmeier 2020 podano także informację, zgodnie z którą spośród chorych, którzy osiągnęli ustabilizowanie stężenia hemoglobiny do 26. tyg. terapii, 89,4% i 85,7% chorych utrzymało tę odpowiedź w przedłużonej fazie badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 18.
Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny							
Lee 2019	26 tyg.	85 (68,0)	125	78 (64,5)	121	2,9 (-8,80; 14,64)	TAK* p _{inf} <0,0001**
Schrezen meier 2020	27-52 tyg.	91 (73,4)	124	78 (65,5)	119	n/d [§]	

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

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

***różnica w częstości występowania

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

4.4.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek

4.4.6.1. Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek

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

*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

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

4.4.6.2. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek

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

*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

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

4.4.7. Duże zdarzenia naczyniowe

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 21.

Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych

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

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

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

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

4.4.8. Kliniczna manifestacja PNH

Ocena częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku chorych z obu grup odnotowano zmniejszenie częstości występowania objawów PNH, takich jak zmęczenie, ból brzucha, duszność, dysfagia, ból w klatce piersiowej, hemoglobinuria czy zaburzenia erekcji. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH

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

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

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

Ocenę skuteczności terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *ALXN1210-PNH-302* (publikacje *Kulasekararaj 2019* i *Kulasekararaj 2021*) względem następujących punktów końcowych:

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

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

W rozdziale uwzględniono także dane przedstawione w publikacjach *Brodsky 2021* oraz *Hill 2019* dotyczące częstości występowania przełomów hemolitycznych. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* obejmujące:

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

W analizie przedstawiono również rezultaty badania preferencji chorych odnośnie wyboru pomiędzy rawulizumabem a ekulizumabem jako pożądanym rodzajem terapii, przedstawione w pracy *Peipert 2020*.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.5.1. Aktywność LDH

4.5.1.1. Zmiana aktywności LDH

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Zmiana aktywności LDH

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

*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich wynosiła -0,42%, czyli była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*; ocena zmiany aktywności LDH była pierwszym punktem końcowym uwzględnionym w hierarchicznym testowaniu hipotezy *superiority*;

ponieważ nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi RAW nad EKU ($p=0,058$), odstąpiono od dalszego hierarchicznego testowania hipotezy *superiority* dla pozostałych punktów końcowych

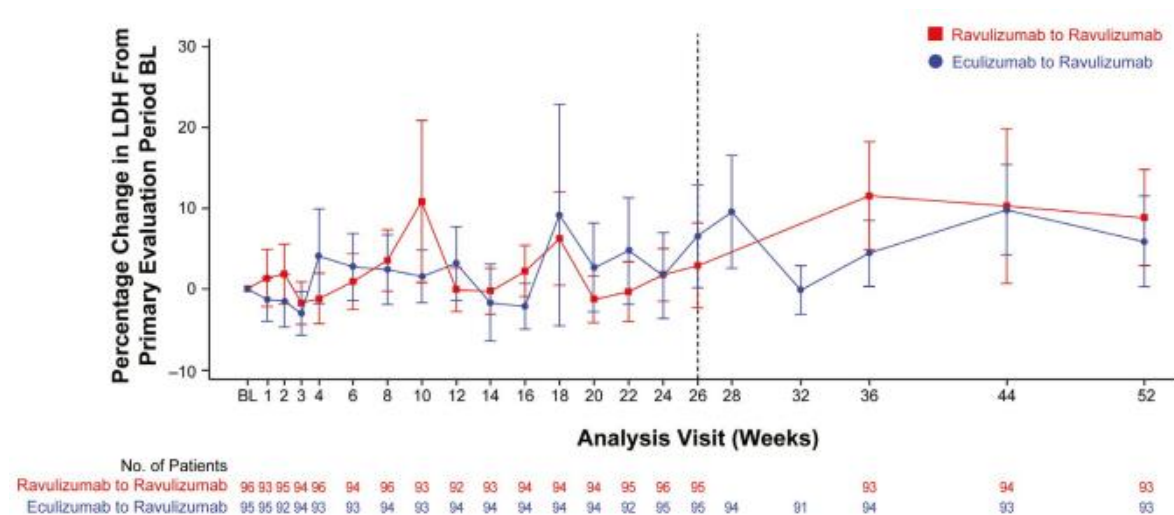
**wartości podane przez autorów badania (wartości p_{inf} określono w ramach analizy *post-hoc*)

***IS określona na podstawie p-wartości

Dane prezentowane w publikacji *Kulasekararaj 2021* wskazują, że procentowa zmiana stężenia LDH względem wartości początkowej była trwała, wyniki w etapie przedłużonym były zbliżone do wyników z 26-go tygodnia badania.

W 52. tygodniu badania średnia wartość stężenia LDH wzrosła w porównaniu do wartości bazowej o 8,8% (SD, 29%) w grupie RAW-RAW i o 5,8% (SD, 27,0%) w grupie EKU-RAW.

Rysunek 10. Średnia procentowa zmiana stężenia LDH



Źródło: *Kulasekararaj 2021*

4.5.1.2. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

Częstość występowania normalizacji aktywności LDH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Jak wskazali autorzy badania *Kulasekararaj 2019* odsetek chorych z normalizacją LDH utrzymywał się na stałym poziomie w czasie trwania badania, podobnie jak stężenie LDH, które pozostawało w zakresach normy w czasie 26 tygodni badania. W 26. tygodniu badania obserwowano ją u ok. 66,0% chorych z grupy RAW i ok. 59,2% chorych z grupy EKU. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania normalizacji aktywności LDH

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

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

4.5.2. Przełom hemolityczny

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 25.
Częstość występowania przełomu hemolitycznego

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica** *** (95% CI)	<i>Non-inferiority</i>
		n (%)	N	n (%)	N		
Częstość występowania przełomu hemolitycznego							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	97	5 (5,1)^	98	5,1 (-8,89; 18,99)	TAK* $p_{inf} < 0,0004^{**}$
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	0	97	7	98	n/d	
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	3~	96	1~~	95	n/d##	

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

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

***różnica w częstości występowania

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

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

--wystąpienie BTH było związane z infekcją

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

Analizując przyczyny wystąpienia przełomu hemolitycznego w przypadku badania *Kulasekararaj 2019* niemożliwe jest dokonanie porównania pomiędzy grupami leczonymi RAW i EKU ze względu na brak epizodów BTH w grupie leczonej rawulizumabem. W 26. tyg. leczenia wśród chorych stosujących EKU BTH związany z niewystarczającą inhibicją białka C5 dotyczył 57% przypadków, 29% zostało sklasyfikowanych jako wynikające z CACs, natomiast pozostałe 14% określono jako niepowiązane ani z CACs, ani z suboptymalną inhibicją aktywności C5. W czasie przedłużonego etapu nie raportowano przypadków BTH lub też wystąpiły one u pojedynczych chorych.

Tabela 26.
Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Liczba epizodów BTH związanych z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	0 (n/a)	0#	4*(57,1)	7#	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	0	97	4*	98	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/d
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	0	96	0	95	n/d**		
Liczba epizodów BTH związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs)								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	0 (n/a)	0#	2 (28,6)	7#	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	0	97	2^	98	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/d
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	2^^	96	1^^^	95	n/d**		
Liczba epizodów BTH niezwiązanych ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs								
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	0 (n/a)	0#	1 (14,3)	7#	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/a
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	0	97	1	98	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/d

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	1	96	0	95	n/d**		

#wartość N oznacza liczbę chorych z epizodem BTH, które wystąpiły w podanym okresie obserwacji (bez podziału na powody epizodów BTH)

* jeden chory przechodził w tym samym czasie infekcję

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

^raportowano wystąpienie objawów grypopodobnych (1 chory) oraz ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek (1 chory)

^2 epizody BTH w tygodniach 27-52. związane były z następującymi zakażeniami: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (1 chory) i zakażenie górnych dróg oddechowych (1 chory)

^^u 1 chorego, u którego w przedłużonym etapie badania wystąpił epizod BTH, raportowano epizod BTH w pierwszej części badania. W okresie do 26. tygodnia u chorego wystąpiły objawy grypopodobne, natomiast w okresie od 27. do 52. tygodnia u wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych

Ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjento-lat przedstawiona w pracy *Brodsky 2021* wykazała, że współczynnik zapadalności IRR wyniósł w grupie EKU 19,9 (95% CI: 7,2; 54,9) epizodów BTH na 100 pacjento-lat, obliczenie współczynnika zapadalności dla grupy stosującej rawulizumab było niemożliwe ze względu na brak odnotowanych przełomów hemolitycznych w tej grupie.

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

Oceniono również istnienie korelacji stężenia wolnego C5 w osoczu chorego (<0,5 µg/ml vs ≥0,5 µg/ml) z wystąpieniem przełomu hemolitycznego. U wszystkich chorych leczonych rawulizumabem (zarówno rozpoczynających leczenie, jak i stosujących uprzednio ekulizumab) obserwowano stężenie wolnego białka C5 nie przekraczające 0,5 µg/ml. W badaniu *Kulasekararaj 2019* odsetek chorych, którzy doświadczyli BTH (niezależnie od stosowanego leczenia) wyniósł 28,6% w grupie osób, u których kiedykolwiek stwierdzono stężenie C5 ≥0,5 µg/ml i 1,6% wśród chorych, u których każdy pomiar stężenia wolnego białka C5 wskazywał na wartość <0,5 µg/ml (RR=7,7).

4.5.2.1. Zmiany stężenia LDH ≥ 2x GGN

Dodatkowo w badaniu *Brodsky 2021* oszacowano częstość występowania wzrostu stężenia LDH ≥2 x GGN (po uprzedniej redukcji do poziomu poniżej 1,5 x GGN) bez towarzyszących objawów hemolizy, która wskazała na istotną statystycznie przewagę rawulizumabu nad

ekulizumabem zarówno wśród chorych rozpoczynających leczenie, jak i w populacji stosującej uprzednio ekulizumab.

W przypadku badania *Kulasekararaj 2019* wzrostu LDH doświadczyło 5,2% (95% CI: 0,8; 9,6) chorych z grupy RAW i 16,3% (95% CI: 9,0; 23,6) chorych z grupy EKU. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -11,2% (95% CI: -20,3; -2,4) i była istotna statystycznie (p=0,0150).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

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

Badanie (publikacja)	OBS	RAW		EKU		Różnica** (95% CI)***	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N		
Stężenie LDH $\geq 2 \times$ GGN							
<i>Kulasekararaj 2019 (Brodsky 2021)</i>	26 tyg.	5 (5,2)	97	16 (16,3)	98	-11,2 (-20,3; -2,4)	TAK (p=0,015)

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

**różnica w częstości występowania

***wartości podane przez autorów badania

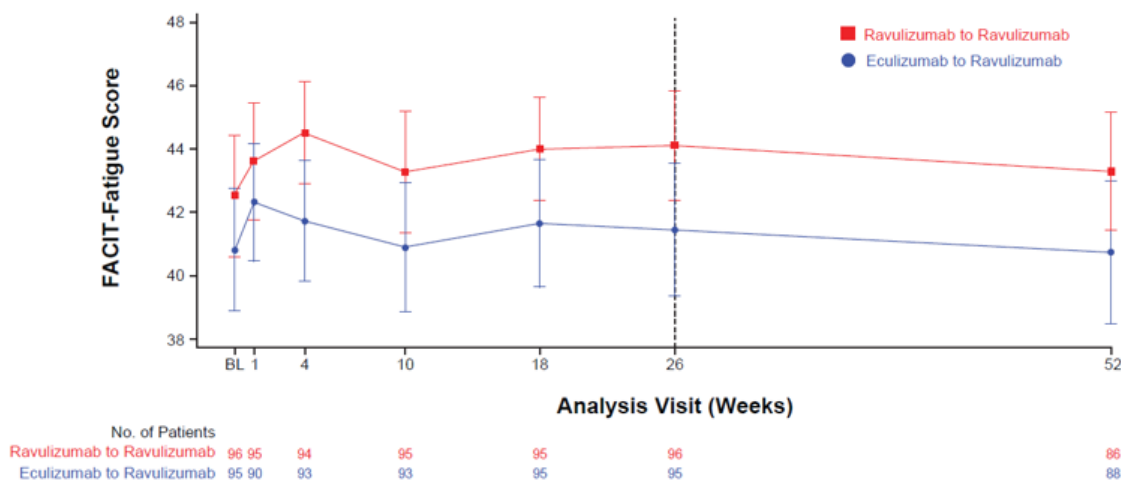
4.5.3. Jakość życia

4.5.3.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 1,47 (95% CI: -0,21; 3015), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Dodatkowo, wyniki w kwestionariuszu FACIT-F uzyskane do 26. tyg. leczenia utrzymały się w 52. tyg. leczenia w obydwu analizowanych grupach, co widoczne jest na poniższym wykresie.

Rysunek 11.
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Kulasekararaj 2021

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

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

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

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

4.5.3.2. Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F

Tabela 29.
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica (95% CI)	IS**
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F							
Kulasekararaj 2019 (Kulasekararaj 2021)	0 tyg.	42,5 (2,0)	97	40,9 (1,9)	98	1,60 (1,05; 2,15)	n/d
	26 tyg.	44,1 (1,8)^		41,5 (2,1)^		2,60 (2,05; 3,15)	n/d
	52 tyg.	43,3 (1,9)#	96	40,7 (2,2)##	95	2,60 (2,02; 3,18)	n/d

*dane odczytane z wykresu

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

^w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano inną wartość parametru SD, tj.: 8,49; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano inną wartość parametru SD, tj.: 10,19; przyczyna rozbieżności nie jest znana

#w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano inną wartość parametru SD, tj.: 8,62; przyczyna rozbieżności nie jest znana

##w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano inną wartość parametru SD, tj.: 10,67; przyczyna rozbieżności nie jest znana

4.5.3.3. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

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

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

4.5.3.4. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

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

4.5.3.5. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

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

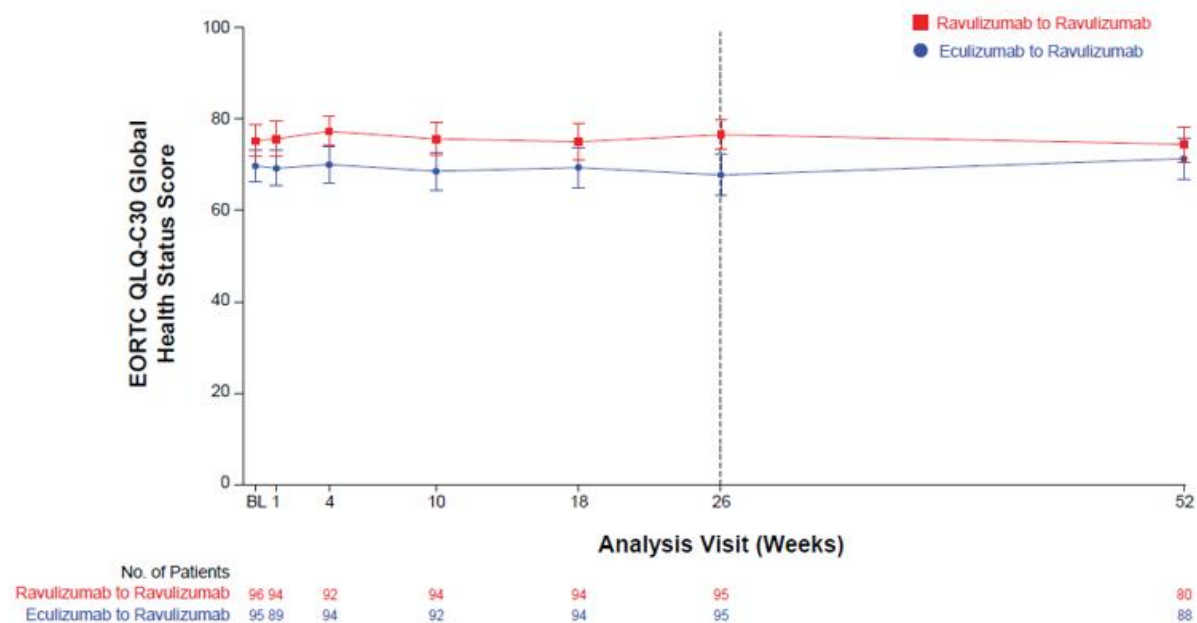
Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania ≥ 10 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30									
Kulasekararaj 2019	26 tyg.	Ogólny stan zdrowia	18 (18,6)	97	14 (14,3)	98	1,37 (0,64; 2,93)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d
		Funkcjonowanie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

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

4.5.3.6. Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

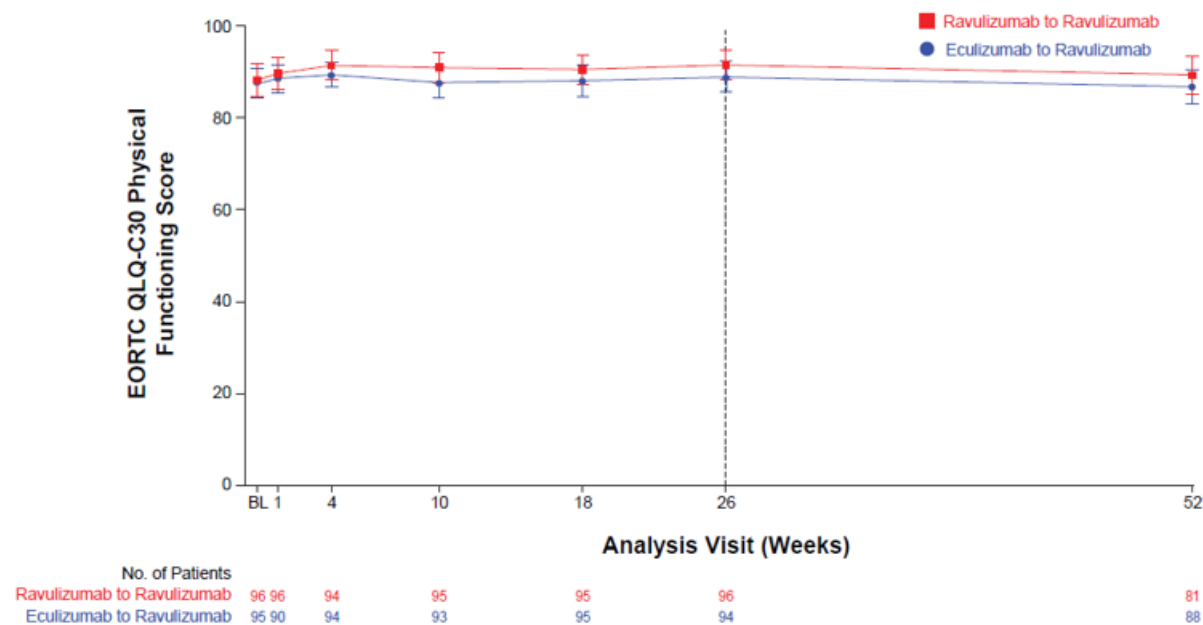
W 52. tygodniu leczenia średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 był podobny w obydwu analizowanych grupach (RAW->RAW oraz EKU->RAW) w zakresie wszystkich ocenianych domen.

Rysunek 12.
Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia w czasie do 52. tygodnia obserwacji



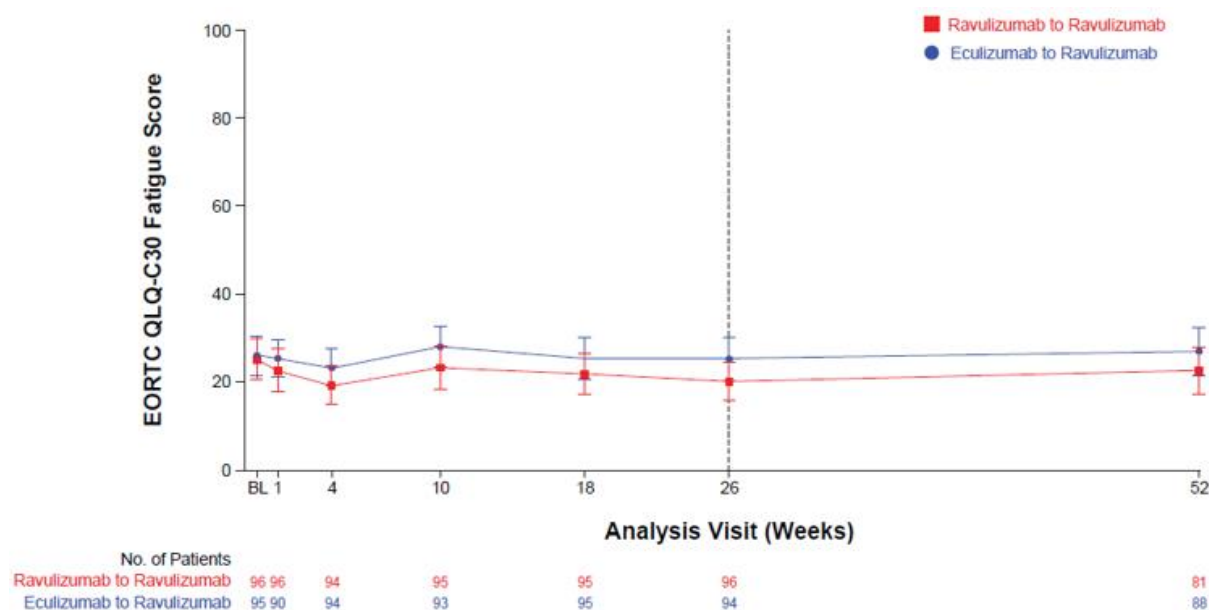
Źródło: Kulasekararaj 2021

Rysunek 13.
Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Kulasekararaj 2021

Rysunek 14.
Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie zmęczenia w czasie do 52. tygodnia obserwacji



Źródło: Kulasekararaj 2021

Wyniki umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30									
Kulasekararaj 2021	52 tyg.	Ogólny stan zdrowia	74,4 (17,12)	80	71,2 (20,87)	88	n/d*		
		Funkcjonowanie fizyczne	89,3 (18,58)	81	86,7 (17,37)	88	n/d*		
		Zmęczenie	22,6 (23,73)	81	27,0 (25,82)	88	n/d*		

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

4.5.4. Uniknięcie przetoczeń

Ocena częstości występowania uniknięcia przetoczeń stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kulasekararaj 2019*. Uniknięcie przetoczeń czerwonych krwinek odnotowano u 87,6% chorych z grupy badanej i 82,7% chorych z grupy kontrolnej, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 5,5 (95% CI: -4,27; 15,68). Zakładana

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

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania uniknięcia przetoczeń

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
Częstość występowania uniknięcia przetoczeń							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	85 (87,6)	97	81 (82,7)	98	5,5 (-4,27; 15,68)	TAK* p _{inf} <0,0001**
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26-52 tyg.	83 (86,5)	96	79 (83,2)	95	n/d [^]	

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

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

***różnica w częstości występowania

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

4.5.5. Stabilizacja stężenia hemoglobiny

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

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

Dodatkowo, w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano informację, zgodnie z którą u 91,7% chorych z grupy RAW->RAW i 91,7% chorych z grupy EKU->RAW, którzy w podstawowej

części badania osiągnęli stabilizację stężenia hemoglobiny utrzymało tę odpowiedź w 52. tyg. leczenia, co świadczy o długookresowej skuteczności interwencji badanej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		Różnica*** (95% CI)**	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny							
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	74 (76,3)	97	74 (75,5)	98	1,4 (-10,41; 13,31)	TAK* p _{inf} <0,0005**
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26-52 tyg.	78 (81,2)	96	77 (81,1)	95	n/d [^]	

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

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

***różnica w częstości występowania

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

4.5.6. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 36.
Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek

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

*od przyjęcia pierwszej dawki leku do 26. tyg.

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

4.5.7. Duże zdarzenia naczyniowe

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych

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

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

4.5.8. Kliniczna manifestacja PNH

Ocena częstości występowania klinicznej manifestacji PNH stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. W przypadku chorych z obu grup odnotowano poprawę objawów PNH, takich jak zmęczenie, ból brzucha, duszność, dysfagia, ból w klatce piersiowej, hemoglobinuria czy zaburzenia erekcji. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, za wyjątkiem duszności, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH									
<i>Kulasekararaj 2019</i>	0 tyg.	Zmęczenie	29 (30,2)	96	38 (40,0)	95	0,65 (0,36; 1,18)	-0,10 (-0,23; 0,04)	n/d
	26 tyg.		42 (43,8)		36 (37,9)		1,27 (0,71; 2,27)	0,06 (-0,08; 0,20)	n/d
	0 tyg.	Hemoglobinuria	4 (4,2)	96	7 (7,4)	95	0,55 (0,15; 1,93)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d
	26 tyg.		8 (8,3)		9 (9,5)		0,87 (0,32; 2,36)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d
	0 tyg.	Duszność	6 (6,3)	96	10 (10,5)	95	0,57 (0,20; 1,63)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW		EKU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
	26 tyg.		6 (6,3)		17 (17,9)		0,31 (0,11; 0,81)	-0,12 (-0,21; -0,03)	n/d
	0 tyg.	Zaburzenia erekcji	5 (10,0)	50	7 (14,6)	48	0,65 (0,19; 2,21)	-0,05 (-0,18; 0,08)	n/d
	26 tyg.		6 (12,0)		6 (12,5)		0,95 (0,29; 3,19)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d
	0 tyg.	Ból brzucha	5 (5,2)	96	6 (6,3)	95	0,82 (0,24; 2,77)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d
	26 tyg.		5 (5,2)		12 (12,6)		0,38 (0,13; 1,12)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d
	0 tyg.	Dysfagia	2 (2,1)	96	2 (2,1)	95	0,99 (0,14; 7,17)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d
	26 tyg.		5 (5,2)		5 (5,2)		0,99 (0,28; 3,53)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d
	0 tyg.	Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,00; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d
	26 tyg.		2 (2,1)		5 (5,2)		0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d

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

4.5.9. Preferencje chorych dotyczące stosowanej terapii

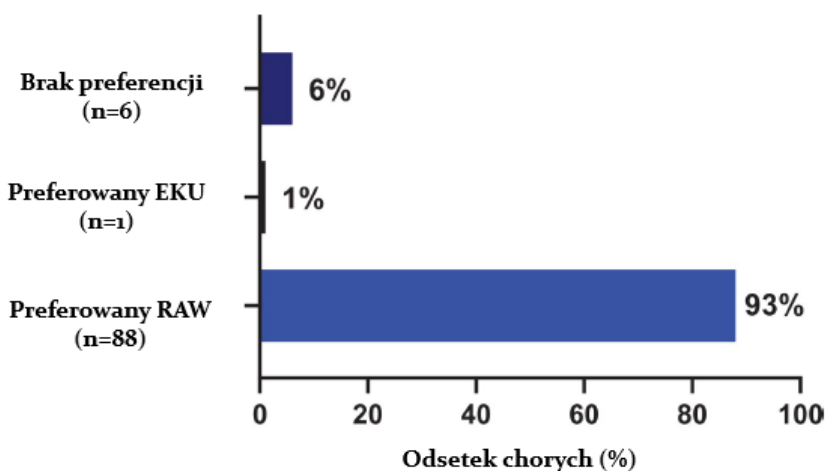
Oceny preferencji chorych dotyczących stosowanej terapii dokonano na podstawie badania ALXN1210-PNH-302s, określane w dalszej części analizy jako *Peipert 2020*. Badanie dotyczyło chorych, którzy brali udział w etapie przedłużonym badania ALXN1210-PNH-302 i wyrazili chęć uczestniczenia w ocenie preferencji dotyczących leczenia. Dane demograficzne chorych przedstawiono w załączniku 8.4.3.

4.5.9.1. Ogólne preferencje chorych

Spośród 95 chorych biorących udział w badaniu, 93% chorych (n=88, 95% CI: 87%, 98%) wskazało, że preferowaną opcją leczenia jest RAW (względem EKU oraz braku preferencji, które łącznie wskazało 7% chorych (95% CI: 2%, 12%), przy czym należy zauważyć, że stosowanie EKU preferował niewielki odsetek chorych, tj. 1% (n=1).

Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 15.
Ogólne preferencje chorych



Źródło: Peipert 2020

4.5.9.2. Czynniki decydujące o preferencjach chorych dotyczących stosowanego leczenia

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

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

W zakresie wszystkich analizowanych czynników większość chorych preferowała stosowanie RAW w porównaniu ze stosowaniem EKU, a różnice między grupami były istotne statystycznie za wyjątkiem lęku związanego z infuzją i działań niepożądanych związanych z leczeniem, w przypadku których nie wykazano znamienych statystycznie różnic między RAW a EKU.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Czynniki decydujące o preferencjach chorych dotyczących stosowanego leczenia

Badanie (publikacja)	preferowany RAW		preferowany EKU lub brak preferencji		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Częstość infuzji							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	93 (97,9)	95	2 (2,1)	95	2162,25 (298,26; 15675,14)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)
Możliwość planowania aktywności**							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	92 (97,9)	94	2 (2,1)	94	2139,00 (295,02; 15508,35)	0,96 (0,92; 1,00)	TAK (p<0,00001)
Jakość życia***							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	82 (88,2)	93	11 (11,8)	93	55,57 (22,82; 135,32)	0,76 (0,67; 0,86)	TAK (p<0,00001)
Wygoda stosowanego leczenia							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	81 (85,3)	95	14 (14,7)	95	33,47 (15,01; 74,67)	0,71 (0,60; 0,81)	TAK (p<0,00001)
Skuteczność leku w okresach pomiędzy kolejnymi infuzjami**							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	73 (77,7)	94	21 (22,3)	94	12,08 (6,08; 24,00)	0,55 (0,43; 0,67)	TAK (p<0,00001)
Lęk związany z infuzją#							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	46 (48,4)	95	49 (51,6)	95	0,88 (0,50; 1,56)	-0,03 (-0,17; 0,11)	NIE
Kontrola zmęczenia							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	61 (64,2)	95	34 (35,8)	95	3,22 (1,78; 5,83)	0,28 (0,15; 0,42)	TAK (p<0,0001)
Kontrola objawów choroby innych niż zmęczenie**							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	57 (60,6)	94	37 (39,4)	94	2,37 (1,32; 4,26)	0,21 (0,07; 0,35)	TAK (p=0,003)
Działania niepożądane związane z leczeniem#							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	43 (45,3)	95	52 (54,7)	95	0,68 (0,39; 1,21)	-0,09 (-0,24; 0,05)	NIE
Preferowana terapia							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	88 (92,6)	95	7 (7,4)	95	158,04 (53,21; 469,36)	0,85 (0,78; 0,93)	TAK (p<0,00001)

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

**brak 1 odpowiedzi

***brak 2 odpowiedzi

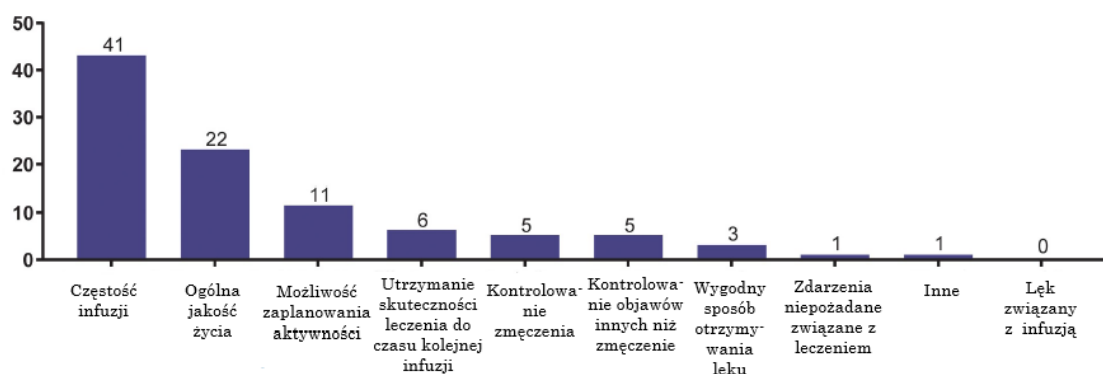
#działania niepożądane związane z leczeniem oraz lęk związany z infuzją nie zostały uznane przez chorych za istotne czynniki decydujące o wyborze preferowanej terapii

4.5.9.3. Najważniejszy czynnik decydujący o preferencji chorych dotyczących stosowanego leczenia

W ramach badania analizowano także który z czynników decydujących o preferencji chorych dotyczących stosowanego leczenia wskazany został jako najbardziej znaczący. Spośród 95 chorych biorących udział w badaniu największy odsetek chorych (43%) wskazał częstotliwość infuzji jako najważniejszą determinantę preferencji, następnie jakość życia (23%) i możliwość planowania aktywności (12%).

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 16.
Najważniejszy czynnik decydujący o preferencji chorych dotyczących stosowanego leczenia



Źródło: Peipert 2020

4.5.9.4. Wpływ leczenia na jakość życia

W przypadku czynników związanych z leczeniem, określanych jako pozytywne („lek skuteczny w leczeniu objawów PNH” oraz „możliwość cieszenia się życiem podczas leczenia”) chorzy wskazali RAW jako preferowaną opcję terapeutyczną względem EKU. W przypadku

czynników określanych jako negatywne, chorzy wskazywali EKU jako lek związany z występowaniem negatywnych skutków terapii w porównaniu do RAW.

W zakresie wszystkich analizowanych zmiennych analizujących wpływ leczenia na jakość życia chorzy ocenili więc RAW jako terapię preferowaną względem EKU.

Wielkość efektu była najwyższa w przypadku oceny oddziaływania częstości infuzji na życie chorego oraz w przypadku oceny możliwości cieszenia się życiem podczas leczenia i wskazywała na korzyść RAW. Średnią wielkość efektu zaobserwowano w przypadku oceny zmęczenia występującego po infuzji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Wpływ leczenia na jakość życia chorych

Badanie (publikacja)	RAW		EKU		MD (SD)	Wielkość efektu	p-wartość
	Średnia odpowiedzi* zi*	N	Średnia odpowiedzi*	N			
Częstość infuzji negatywnie wpływająca na życie chorego							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	0,39	95	2,21	95	-1,82 (1,24)	1,46	p<0,001
Zmęczenie pojawiające się po otrzymaniu infuzji							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	0,62	95	1,21	95	-0,59 (1,05)	0,56	p<0,001
Skuteczność leczenia objawów PNH							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	3,59	95	3,36	95	0,23 (0,87)	0,27	p=0,01
Możliwość cieszenia się życiem podczas leczenia							
<i>Kulasekararaj 2019 (Peipert 2020)</i>	3,62	95	2,81	95	0,81 (0,93)	0,88	p<0,001

*skala odpowiedzi od 0=„wcale” do 4=„bardzo”, wyższe średnie oznaczają wyższą zgodność

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

Analizę bezpieczeństwa terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania *ALXN1210-PNH-301* (publikacje *Lee 2019* i *Schrezenmeier 2020*) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.6.1. Zgony

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

W przedłużonej fazie badania nie raportowano żadnego zgonu, zarówno w grupie kontynuującej terapię RAW, jak i w grupie stosującej RAW po uprzednim leczeniu EKU.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>Lee 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	125	1 (0,8)*	121	0,13 (0,00; 6,00)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>Schrezenmeier 2020</i>	27-52 tyg.	0 (0,0)	124	0 (0,0)	119	n/d**		

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

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

4.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 26. tyg. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,8% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, za wyjątkiem gorączki, którą zaobserwowano u 2 (1,7%) chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Podczas przedłużonej fazy badania u mniejszych odsetków chorych raportowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – odpowiednio u 7,3% chorych przyjmujących RAW i u 5,9% chorych przyjmujących RAW po uprzednim leczeniu EKU.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
Lee 2019	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (8,8)	125	9 (7,4)	121	1,20 (0,48; 3,01)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		9 (7,3)	124	7 (5,9)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	1 (0,8)	119	n/d*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Lee 2019	26 tyg.	Leptospiroza	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zakażenie ogólnoustrojowe	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ropień kończyny	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zakażenie	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Lee 2019	26 tyg.	Mięśniak gładki macicy	1 (0,8)	125	0 (0,0)	121	7,16 (0,14; 360,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Guczolakorak jelita grubego	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Guczolakorak płuca	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

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

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

4.6.3. Zdarzenia niepożądane

W 26. tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 88,0% chorych z grupy RAW i 86,8% chorych z grupy EKU, natomiast w tygodniach 26-52 u 63,7% chorych stosujących RAW i u 74,8% chorych stosujących RAW po uprzednim leczeniu EKU. Należy więc zauważyć mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji.

W 26. tyg. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) w obu grupach należał ból głowy (36% w grupie RAW vs ok. 33% w grupie EKU). U chorych z grupy badanej często obserwowano także zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 10%), zapalenie jamy nosowej i gardła oraz nudności (ok. 9%), a w grupie kontrolnej zapalenie jamy nosowej i gardła (ok. 15%) oraz gorączkę (ok. 11%). Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń.

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

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

W przypadku fazy przedłużonej badania do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych (8,1% w grupie RAW->RAW i 4,2% w grupie EKU->RAW), zapalenie jamy nosowej i gardła (6,5% w grupie RAW->RAW i 12,6% w grupie EKU->RAW) oraz gorączkę (5,6% w grupie RAW->RAW i 0% w grupie EKU->RAW). Zakażenia meningokokowe także nie były raportowane. Dodatkowo, należy podkreślić, że w obydwu analizowanych grupach częstość występowania wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych była niższa w tygodniach 26-52 względem pierwszych 26. tygodni leczenia. Oznacza to, że leczenie RAW było bardzo dobrze tolerowane, a dłuższy czas stosowania leku przekładał się na korzystniejszą ocenę bezpieczeństwa.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
Lee 2019	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	110 (88,0)	125	105 (86,8)	121	1,12 (0,53; 2,37)	0,01 (-0,07; 0,10)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		79 (63,7)	124	89 (74,8)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	125	1 (0,8)	121	0,13 (0,00; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	1 (0,8)	119	n/d*		
Schrezenm eier 2020	26 tyg.	Zdarzenia sklasyfikowane jako główne zdarzenia naczyniowe (ang. <i>major adverse vascular event</i>)	2 (1,6)	125	1 (0,8)	121	1,95 (0,17; 21,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	1 (0,8)	119	n/d*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Lee 2019	26 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (10,4)	125	7 (5,8)	121	1,89 (0,73; 4,91)	0,05 (-0,02; 0,11)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		10 (8,1)	124	5 (4,2)	119	n/d*		
Schrezenm eier 2020	26 tyg.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	11 (8,8)	125	19 (15,7)	121	0,52 (0,24; 1,14)	-0,07 (-0,15; 0,01)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		8 (6,5)	124	15 (12,6)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (7,2)	125	10 (8,3)	121	0,86 (0,34; 2,20)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		3 (2,4)	124	2 (1,7)	119	n/d*		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Lee 2019	26 tyg.	Posocznica	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Lee 2019	26 tyg.	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Lee 2019	26 tyg.	Zakażenia meningokokowe	0 (0,0)	125	0 (0,0)	121	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Schrezenm eier 2020	26 tyg.	Niedokrwistość	4 (3,2)	125	6 (5,0)	121	0,63 (0,17; 2,30)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	6 (5,0)	119	n/d*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Lee 2019	26 tyg.	Hipokalemia	6 (4,8)	125	6 (5,0)	121	0,97 (0,30; 3,08)	-0,00 (-0,06; 0,05)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		4 (3,2)	124	0 (0,0)	119	n/d*		
Zaburzenia psychiczne									
Lee 2019	26 tyg.	Bezsennaść	2 (1,6)	125	6 (5,0)	121	0,31 (0,06; 1,58)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		3 (2,4)	124	4 (3,4)	119	n/d*		
Zaburzenia układu nerwowego									
Lee 2019	26 tyg.	Ból głowy	45 (36,0)	125	40 (33,1)	121	1,14 (0,67; 1,93)	0,03 (-0,09; 0,15)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		6 (4,8)	124	10 (8,4)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Zawroty głowy	9 (7,2)	125	7 (5,8)	121	1,26 (0,46; 3,51)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	0 (0,0)	119	n/d*		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia serca									
Schrezenm eier 2020	26 tyg.	Palpitacje	7 (5,6)	125	2 (1,7)	121	3,53 (0,72; 17,34)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	0 (0,0)	119	n/d*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Lee 2019	26 tyg.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	11 (8,8)	125	18 (14,9)	121	0,55 (0,25; 1,22)	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE
Lee 2019	26 tyg.	Ból jamy ustnej i gardła	8 (6,4)	125	6 (5,0)	121	1,31 (0,44; 3,90)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	1 (0,8)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Kaszel	4 (3,2)	125	8 (6,6)	121	0,47 (0,14; 1,59)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		2 (1,6)	124	4 (3,4)	119	n/d*		
Zaburzenia żołądka i jelit									
Lee 2019	26 tyg.	Nudności	11 (8,8)	125	10 (8,3)	121	1,07 (0,44; 2,62)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		2 (1,6)	124	6 (5,0)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Biegunka	10 (8,0)	125	5 (4,1)	121	2,02 (0,67; 6,09)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		2 (1,6)	124	4 (3,4)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Ból brzucha	7 (5,6)	125	7 (5,8)	121	0,97 (0,33; 2,84)	-0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
Schrezenm eier 2020	27-52 tyg.		3 (2,4)	124	6 (5,0)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Niestrawność	4 (3,2)#	125	6 (5,0)	121	0,63 (0,17; 2,30)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	3 (2,5)	119	n/d*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Lee 2019	26 tyg.	Ból stawów	8 (6,4)	125	8 (6,6)	121	0,97 (0,35; 2,66)	-0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		3 (2,4)	124	5 (4,2)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Ból w kończynie	9 (7,2)	125	7 (5,8)	121	1,26 (0,46; 3,51)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		0 (0,0)	124	3 (2,5)	119	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Ból mięśni	7 (5,6)**	125	9 (7,4)	121	0,74 (0,27; 2,05)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		1 (0,8)	124	3 (2,5)	121	n/d*		
Lee 2019	26 tyg.	Ból pleców	7 (5,6)***	125	6 (5,0)	121	1,14 (0,37; 3,49)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		1 (0,8)	124	3 (2,5)	119	n/d*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Lee 2019	26 tyg.	Gorączka	6 (4,8)	125	13 (10,7)	121	0,42 (0,15; 1,14)	-0,06 (-0,13; 0,01)	NIE
Schrezenmeier 2020	27-52 tyg.		7 (5,6)	124	0 (0,0)	119	n/d*		
Badania diagnostyczne									
Lee 2019	26 tyg.	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (TEAE)	1 (0,8)	125	1 (0,8)	121	0,97 (0,06; 15,65)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

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

** w publikacji Schrezenmeier 2020 podano, że w czasie 26. tygodni obserwacji ból mięśni raportowano u 8 chorych

***w publikacji *Schrezenmeier 2020* podano, że w czasie 26. tygodni obserwacji ból pleców raportowano u 8 chorych
w publikacji *Schrezenmeier 2020* podano, że w czasie 26. tygodni obserwacji niestrawność raportowano u 5 chorych

4.6.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

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

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

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

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

Analizę bezpieczeństwa terapii RAW vs EKU u dorosłych chorych na PNH uprzednio leczonych inhibitorami układu dopełniacza przeprowadzono na podstawie badania ALXN1210-PNH-302 (publikacja *Kulasekararaj 2019* oraz *Kulasekararaj 2021*) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.7.1. Zgony

W badaniu *Kulasekararaj 2019* ani w części przedłużonej (*Kulasekararaj 2021*) nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26-52 tyg.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		

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

4.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W etapie przedłużonym badania, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,3% chorych z grupy RAW-RAW i u 5,3% chorych z grupy RAW-ECU. Wszystkie zdarzenia wystąpiły u pojedynczych chorych lub nie były wcale raportowane, za wyjątkiem gorączki, którą odnotowano u 2 (2,1%) chorych z grupy RAW->RAW. Długookresowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa są więc spójne z wynikami podstawowej części badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (4,1)	97	8 (8,2)	98	0,48 (0,14; 1,66)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE	
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 (8,3)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenie	2 (2,1)	97	1 (1,0)	98	2,04 (0,18; 22,90)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Grypa	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	97	1 (1,0)	98	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
	26 tyg.	Zapalenie gardła	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Zapalenie płuc	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Hemoliza	0 (0,0)	97	2 (2,0)	98	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*		
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Niedokrwistość	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*		
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Zapalenie okrężnicy	1 (1,0)	97	0 (0,0)	98	7,47 (0,15; 376,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>Kulasekararaj 2021</i>	26 tyg.	Zaburzenia wątroby	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Kulasekararaj 2021	26 tyg.	Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
Kulasekararaj 2021	26 tyg.	Zniekształcenie stóp	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Kulasekararaj 2019	26 tyg.	Hemoliza	0 (0,0)	97	2 (2,0)	98	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Kulasekararaj 2019	26 tyg.	Gorączka	0 (0,0)	97	3 (3,1)	98	0,13 (0,01; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
Kulasekararaj 2021	27-52 tyg.		2 (2,1)**	96	0 (0,0)	95	n/d*		

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

**jedno zdarzenie zostało uznane jako prawdopodobnie związane z leczeniem

4.7.3. Zdarzenia niepożądane

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

W etapie przedłużonym badania najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie RAW-RAW było: zmęczenie (13,5% chorych) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (9,4% chorych). W grupie EKU-RAW najczęściej raportowano zmęczenie (13,7%) oraz ból głowy (10,5% chorych). W obydwu analizowanych ramionach wystąpiło zdarzenie niepożądane sklasyfikowane jako MAVE – u chorego z grupy RAW->RAW wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył (uznane za niezwiązane z cewnikowaniem, chory został całkowicie wyleczony) oraz u chorego z grupy EKU->RAW wystąpił zawał mózgu (ang. *cerebral infarction*), który ustąpił po zastosowaniu leczenia. W publikacji *Kulasekararaj 2021* podano również informację, że w grupie EKU->RAW odnotowano jeden przypadek zakrzepicy, uznany za niezwiązany z przyjmowanym lekiem.

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	85 (87,6)	97	86 (87,8)	98	0,99 (0,42; 2,32)	-0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	76 (79,2)	96	71 (74,4)	95	n/d*			
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Objawy grypopodobne	7 (7,2)	97	8 (8,2)**	98	0,88 (0,30; 2,51)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	4 (4,2)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenia meningokokowe	0 (0,0)	97	0 (0,0)	98	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (18,6)	97	10 (10,2)	98	2,01 (0,87; 4,60)	0,08 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		9 (9,4)	96	8 (8,4)	95	n/d*			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Niedokrwistość	6 (6,2)	97	3 (3,1)	98	2,09 (0,51; 8,60)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból głowy	26 (26,8)	97	17 (17,3)	98	1,74 (0,88; 3,48)	0,09 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	10 (10,5)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zawroty głowy	3 (3,1)	97	7 (7,1)	98	0,41 (0,10; 1,65)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		2 (2,1)	96	6 (6,3)	95	n/d*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	21 (21,6)	97	20 (20,4)	98	1,08 (0,54; 2,15)	0,01 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	7 (7,4)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Kaszel	5 (5,2)	97	10 (10,2)	98	0,48 (0,16; 1,45)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		3 (3,1)	96	4 (4,2)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Katar	5 (5,2)	97	4 (4,1)	98	1,28 (0,33; 4,91)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		4 (4,2)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból jamy ustnej i gardła	4 (4,1)	97	9 (9,2)	98	0,43 (0,13; 1,43)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	2 (2,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból w klatce piersiowej	3 (3,1)	97	9 (9,2)	98	0,32 (0,08; 1,20)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		2 (2,1)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Duszność	0 (0,0)	97	6 (6,1)	98	0,13 (0,03; 0,66)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		4 (4,2)	96	3 (3,2)	95	n/d*			
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Biegunka	9 (9,3)	97	7 (7,1)	98	1,33 (0,47; 3,73)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Nudności	8 (8,2)	97	9 (9,2)	98	0,89 (0,33; 2,41)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	3 (3,2)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zaparcie	7 (7,2)	97	5 (5,1)	98	1,45 (0,44; 4,73)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból brzucha	6 (6,2)	97	9 (9,2)	98	0,65 (0,22; 1,91)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		4 (4,2)	96	4 (4,2)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Wymioty	6 (6,2)	97	4 (4,1)	98	1,55 (0,42; 5,67)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		3 (3,1)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból w kończynie	5 (5,2)	97	4 (4,1)	98	1,28 (0,33; 4,91)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		4 (4,2)	96	5 (5,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból mięśniowo-szkieletowy	2 (2,1)^	97	5 (5,1)^^^	98	0,39 (0,07; 2,07)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	1 (1,1)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Ból pleców	4 (4,1)	97	4 (4,1)	98	1,01 (0,25; 4,16)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		1 (1,0)	96	6 (6,3)	95	n/d*			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Gorączka	9 (9,3)	97	5 (5,1)	98	1,90 (0,61; 5,90)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RAW (RAW->RAW w etapie przedłużonym)		EKU (EKU->RAW w etapie przedłużonym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		6 (6,3)	96	6 (6,3)	95	n/d*			
<i>Kulasekararaj 2019</i>	26 tyg.	Zmęczenie	6 (6,2)	97	6 (6,1)	98	1,01 (0,31; 3,25)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<i>Kulasekararaj 2021</i>	27-52 tyg.		13 (13,5)	96	13 (13,7)	95	n/d*			

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

**w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano, że u 9 chorych (9,2%) wystąpiły objawy grypopodobne

^w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano, że u 3 chorych (3,1%) wystąpił ból mięśniowo-szkieletowy

^^w publikacji *Kulasekararaj 2021* podano, że u 6 chorych (6,1%) wystąpił ból mięśniowo-szkieletowy

4.7.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

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

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

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

4.8. Długookresowa ocena bezpieczeństwa RAW

Długookresowa ocena bezpieczeństwa RAW została przeprowadzona na podstawie przedłużonych etapów badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*, w których chorzy pierwotnie przypisani do grupy RAW kontynuowali schemat terapii otrzymywany w podstawowej części badania, natomiast chorzy, którzy zmienili leczenie z EKU na RAW w 183. dniu badania otrzymali dawkę początkową RAW, następnie otrzymywali dawki podtrzymujące (w 197. dniu badania, następnie co 8 tygodni) w zależności od masy ciała chorego (szczegółowo zostało to opisane w rozdziale 8.4). W publikacji *Kulasekararaj 2021_b* przedstawiono wyniki łącznie dla grup chorych z przedłużonych etapów badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*.

Całkowita ekspozycja na RAW (27 tygodni – 2 lata) wyniosła 662 pacjento-lata. Analizowano dane zgromadzone dla 434 chorych, w tym dla 214 chorych, którzy zmienili leczenie z EKU na RAW.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane i niezwiązane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia);
- zdarzenia niepożądane (w tym związane i niezwiązane z leczeniem, sklasyfikowane jako MAVE, w podziale na stopnie nasilenia i występujące najczęściej).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższym podrozdziale.

4.8.1. Profil bezpieczeństwa

W czasie 2 lat obserwacji wystąpiły cztery przypadki **zgonu** (z powodu sepsy płucnej, ostrej białaczki szpikowej, gruczolakoraka płuc i nowotworu złośliwego płuc), wszystkie uznane za niezwiązane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19,8% chorych, natomiast odpowiednio u 2,3% i 18,4% chorych raportowano **ciężkie zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem**. **Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** raportowano u nieznacznego odsetka chorych, tj. wynoszącego 0,7%.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 90,1% chorych. Większość zdarzeń oceniono jako **niezwiązane z leczeniem** (87,8%) oraz **o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym** (odpowiednio: 76,7% i 64,5%).

Do **najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych** zaliczono zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy i gorączkę. Żadne z tych zdarzeń nie odnotowano jednak częściej niż u 18,4% chorych.

W czasie 2 lat obserwacji nie odnotowano zakażeń meningokokowych, a immunogenność była niska w obu grupach (u 5 chorych raportowano powstawanie przeciwciał przeciwlękowych).

Dodatkowo w publikacji *Kulasekararaj 2021_b* podano informację, zgodnie z którą w czasie 18-miesięcy przedłużonego etapu badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302* odsetek chorych z epizodami BTH był podobny wśród chorych, którzy nie otrzymywali leczenia uzupełniającego inhibitorami C5 (badanie 301) – 15 (6,2%) chorych i u chorych, którzy wcześniej stosowali ekulizumab (badanie 302) – 11 (5,6%) chorych.

Ponadto, po upływie 2 lat od zakończenia okresów przedłużenia ponad 90% chorych z obydwu badań kontynuowało leczenie RAW, co świadczy o tym, że długookresowa terapia RAW jest dobrze tolerowana.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Profil bezpieczeństwa na podstawie przedłużonych etapów badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	RAW	
			n (%)	N
Zgon				
<i>Kulasekararaj 2021_b</i>	Zgon	27 tyg. – 2 lata	4 (0,9)*	434
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Kulasekararaj 2021_b</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		86 (19,8)	434
	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		10 (2,3)	434
	Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem		80 (18,4)	434
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		3 (0,7)**	434
Zdarzenia niepożądane				
	Zdarzenia niepożądane ogółem		391 (90,1)	434

Badanie	Punkt końcowy	OBS	RAW	
			n (%)	N
Kulasekararaj 2021_b	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	27 tyg. – 2 lata	98 (22,6)	434
	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem		381 (87,8)	434
	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako MAVE		6 (1,4)***	434
Zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia				
Kulasekararaj 2021_b	Zdarzenia niepożądane 1. Stopnia (łagodne)	27 tyg. – 2 lata	333 (76,7)	434
	Zdarzenia niepożądane 2. Stopnia (umiarkowane) (umiarkowane)		280 (64,5)	434
	Zdarzenia niepożądane 3. Stopnia (ciężkie)		100 (23,0)	434
	Zdarzenia niepożądane 4. Stopnia (zagrożające życiu)		19 (4,4)	434
	Zdarzenia niepożądane 5. Stopnia (prowadzące do zgonu)		2 (0,5)	434
Zdarzenia niepożądane występujące u >10% chorych				
Kulasekararaj 2021_b	Zapalenie górnych dróg oddechowych	27 tyg. – 2 lata	80 (18,4)	434
	Zapalenie jamy nosowej i gardła		70 (16,1)	434
	Ból głowy		56 (12,9)	434
	Gorączka		44 (10,1)	434

*wszystkie 4 zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem (przyczyny zgonów były następujące: sepsa płucna, ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak płuc, nowotwór złośliwy płuc)

**leczenie przerwano z następujących powodów: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny i gruczolakorak płuc

***raportowano łącznie 8 MAVE: u 1 chorego odnotowano 2 przypadki zatorowości tętnicy płucnej, u 1 chorego odnotowano 2 przypadki zawału mózgu. Pozostałe MAVE obejmowały: zakrzepowe zapalenie naczyń, zakrzepicę żyły szyjnej oraz zakrzepicę tętnic obwodowych. Łącznie 6 zdarzeń oceniono jako niezwiązane z przyjmowanym lekiem, a 2 zdarzenia oceniono jako prawdopodobnie niezwiązane z przyjmowanym lekiem. Żadne z raportowanych zdarzeń nie doprowadziło do zmiany dawkowania

4.9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Ultomiris® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumentach *Assessment report* wydanych przez EMA w 2019 (ocena stosunku korzyści do ryzyka dotyczyła dorosłych chorych) [EMA 2019].

Rawulizumab jest długo działającym przeciwciałem monoklonalnym o wysokim powinowactwie do białka C5, które należy do układu dopełniacza. Podaje się go co 8 tygodni chorym o m.c. ≥20 kg oraz co 4 tygodnie chorym o m.c. <20 kg. Produkt leczniczy Ultomiris®

wskazany jest w leczeniu dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 10 kg chorych na napadową nocną hemoglobinurię (PNH):

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

W dokumencie *EMA 2019* przedstawiono dwa randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe badania fazy III z grupą kontrolą (RAW vs EKU), przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PNH – badania *ALXN1210-PNH-301* (N=246) oraz *ALXN1210-PNH-302* (N=195).

W obu badaniach udowodniono nie mniejszą skuteczność RAW w porównaniu z EKU, przy czym dolna granica przedziału ufności (95% CI) była wyższa niż wstępnie określony margines *non-inferiority*. Należy zauważyć, że 73,6% chorych w grupie RAW oraz 66,1% chorych w grupie EKU w badaniu *ALXN1210-PNH-301* uniknęło przetoczeń. Różnica między grupami chorych, którzy uniknęli przetoczeń, wyniosła 6,8% (95% CI: -4,7%; 18,1%, NIM: 20%). Skorygowana częstość występowania stabilizacji stężenia LDH (poziom LDH $\leq 1 \times$ GGN od 29. do 183. dnia) wyniosła 0,536 w grupie RAW i 0,494 w grupie EKU. Skorygowany iloraz szans dla porównania RAW z EKU wyniósł 1,187 (95% CI: 0,796; 1,769, NIM: 0,39). Wykazano również nie mniejszą skuteczność RAW w porównaniu do EKU we wszystkich 4 kluczowych drugorzędowych punktach końcowych zgodnie z wcześniej określoną hierarchiczną kolejnością testowania (zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w stężeniu LDH, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w jakości życia oceniana za pomocą skali FACIT-F, odsetek chorych z BTH i odsetek chorych z ustabilizowanym poziomem wartości hemoglobiny).

W badaniu *ALXN1210-PNH-302* oszacowanie metodą najmniejszych kwadratów średniej zmiany procentowej w stężeniu LDH wykazało spadek o mniej niż 1% (0,8%) w grupie RAW i wzrost o ponad 8% (8,4%) dla grupy EKU z różnicą między grupami wynoszącą 9,2% (95% CI: 18,8%; 0,4%, NIM: 15%). RAW osiągnął istotną statystycznie równowagę w porównaniu do EKU we wszystkich 4 kluczowych drugorzędowych punktach końcowych zgodnie z wcześniej określoną hierarchiczną kolejnością testowania równowagi (odsetek chorych z BTH, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w jakości życia oceniona za pomocą skali FACIT-F, odsetek chorych unikających transfuzji i odsetek chorych z ustabilizowanym poziomem hemoglobiny). Korzyścią związaną ze stosowaniem RAW jest dawkowanie i

schemat podawania (Q8W), mające szczególnie istotne znaczenie w chorobie o charakterze przewlekłym, dotyczącej chorych w różnym wieku i stanie (starsi chorzy i młodzi dorośli z innymi chorobami współistniejącymi lub bez nich).

Porównując zaprezentowane wyniki skuteczności powyższych dwóch badań fazy III można zauważyć, że chorzy z PNH nieleczeni wcześniej inhibitorami dopełniacza i chorzy nieleczeni wcześniej EKU, odpowiadają na leczenie RAW.

Profil bezpieczeństwa chorych z PNH opiera się głównie na badaniach *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*, chorzy byli leczeni przez 26 tyg. RAW (222 chorych) lub EKU (219 chorych). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (87,8% w grupie RAW ogółem (dane z dwóch badań) i 87,2% w grupie EKU ogółem (dane z dwóch badań)). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (32,0% w grupie RAW, 26,0% w grupie EKU), zapalenie gardła (14,4% w grupie RAW, 17,4% w grupie EKU), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,0% w grupie RAW, 7,8% w grupie EKU). Podczas całego czasu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano występowania zakażeń meningokokowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 6,8% chorych w zbiorczej grupie RAW w porównaniu z 7,8% w zbiorczej grupie EKU (odpowiednio 5 (2,3%) w porównaniu z 2 (0,9%) uznanych za związane z badanym lekiem). Ogólnie, najczęstszymi SAE, raportowanymi u co najmniej 2 chorych, była gorączka (1 (0,5%]) w grupie RAW i 5 (2,3%) w grupie EKU) i hemoliza (2 (0,9%) w grupie EKU).

W badaniach *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302* dobór do grup pod względem demograficznym oceniono jako odpowiedni, pewnym ograniczeniem była różnica w liczbie chorych z populacji azjatyckiej. Istotnym ograniczeniem ww. badań był również brak zaślepienia.

W obydwu badaniach RAW udowodniono nie mniejszą i istotną statystycznie skuteczność RAW w porównaniu z EKU. RAW jest korzystną opcją terapeutyczną dla chorych z PNH, a rzadsze wlewy dożylnie (w odstępach 8-tygodniowych) są bardziej dogodne dla chorego.

Uważa się, że obserwowane korzyści wynikające ze stosowania RAW przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem w populacji dorosłych chorych z PNH.

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

4.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®*;
- FDA 2022;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane z bazy WHO UMC.

4.10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

4.10.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Ciężkie zakażenie meningokokowe

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

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

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

Szczepienia

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

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

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

Inne zakażenia układowe

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

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

Reakcje na infuzję

Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksję). W badaniach klinicznych z udziałem chorych z PNH i aHUS [(u 6 spośród 487 dorosłych chorych z PNH) i (4 spośród 89 chorych z aHUS)] wystąpiły reakcje na infuzję (np. ból w dolnej części pleców, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość na lek [reakcja alergiczna] i zaburzenia smaku), które miały łagodne nasilenie i przejściowy charakter. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.

Przerwanie leczenia

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

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Ultomiris® 300 mg/3 ml i 1 100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

Produkt leczniczy Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

4.10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ultomiris®.

Tabela 50.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenia nosa i gardła	Bardzo częste
	Zakażenia meningokokowe ^a	Niezbyt częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^b Nadwrażliwość ^b	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo częste
	Zawroty głowy	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Bardzo częste
	Ból brzucha Wymioty Niestrawność	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból pleców Ból mięśni Skurcze mięśni	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zmęczenie	Bardzo częste
	Choroba grypopodobna Osłabienie	Częste
	Dreszcze	Niezbyt częste

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Częste

a. Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe” i „posocznica meningokokowa”; b. Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

4.10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u 3 spośród 261 dorosłych chorych z PNH wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej w czasie leczenia rawulizumabem, przy czym wszystkie 3 osoby były wcześniej zaszczepione. Wszystkie 3 przypadki ustąpiły w czasie kontynuacji leczenia rawulizumabem. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH u 13 chorych leczonych rawulizumabem nie stwierdzono zakażeń meningokokowych. W badaniach u chorych z aHUS nie zaobserwowano zakażeń meningokokowych wśród 89 chorych otrzymujących leczenie rawulizumabem. U chorych leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej. Chorego należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych posocznicy meningokokowej, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Immunogenność

Leczenie z zastosowaniem dowolnego białka terapeutycznego może wywołać odpowiedź immunologiczną. W badaniach chorych dorosłych z PNH (N = 261), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N = 13) i badaniach chorych z aHUS (N = 89) stwierdzono tylko 2 (0,55%) przypadki występowania przeciwciał przeciwlekowych w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego chorego dorosłego z PNH i u jednego chorego dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwlekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

4.10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2022

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Ultomiris® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- ciężkie zakażenia meningokokowe;
- inne zakażenia ogólnoustrojowe, w tym wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria*;
- szczepienia ochronne przeciw *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* u chorych w wieku poniżej 18 r.ż.;
- monitorowanie objawów choroby po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Ultomiris®;
- reakcje związane z infuzją.

Dodatkowo zwrócono uwagę na zakażenia wywołane *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* oraz zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B u dzieci.

W dokumencie FDA zawarto również informacje odnośnie postępowania w przypadku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Do tej pory nie zostały ustalone skutki zaprzestania stosowania terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ultomiris®. Z uwagi na ten fakt leczenie rawulizumabem nie powinno wpływać na zmianę postępowania w zakresie leczenia przeciwzakrzepowego.

Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące u chorych dorosłych według dokumentu FDA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Działania niepożądane występujące u chorych dorosłych

Działanie niepożądane	Chorzy dorośli
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn, ból stawów
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy

a. Termin obejmuje: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, zapalenie gardła i górnych dróg oddechowych, katar.

4.10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Ultomiris®. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia układu nerwowego.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia układu nerwowego, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Tabela 51.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 30.04.22 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	100
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	142
Zaburzenia układu nerwowego	53
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	133
Badania diagnostyczne	116
Baza WHO	
Zaburzenia układu nerwowego	266
Zaburzenia żołądka i jelit	185
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	543
Badania diagnostyczne	301
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	240

Data wyszukiwania: 04.05.2022 r.

5. Ograniczenia

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

- badania pierwotne, na podstawie których przeprowadzono analizę były badaniami otwartymi, co stanowi ograniczenie metodologiczne;
 - brak badań obserwacyjnych uniemożliwił weryfikację wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z danymi z obserwacji w warunkach zbliżonych do praktyki klinicznej w zróżnicowanej populacji chorych;
 - część danych odczytano z wykresów, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.
-

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

Ocena skuteczności

Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania randomizowanego AXLN12010-PNH-301

W okresie 26. tyg. obserwacji w badaniu *Lee 2019* wykazano nie mniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia oraz zmiany jakości życia chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza. Nie potwierdzono istotnej statystycznie przewagi rawulizumabu nad ekulizumabem, natomiast dane dotyczące wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych wskazują na wyższą (mimo, że nie osiągnącą progu istotności statystycznej) skuteczność rawulizumabu w normalizacji stanu klinicznego oraz poprawie jakości życia chorych na napadową nocną hemoglobinurię, rozpoczynających terapię inhibitorami układu dopełniacza.

W przedłużonym etapie badania wykazano długookresową skuteczność interwencji badanej, w tym więcej chorych uniknęło przetoczeń w 52. tyg. terapii względem 26. tyg. terapii, a ponad 90% chorych, którzy uniknęli przetoczeń podczas pierwszych 26 tygodni terapii utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu leczenia, stabilizację hemoglobiny raportowano częściej w 52. tyg. leczenia niż w 26. tyg. leczenia. Obserwowano również poprawę jakości życia chorych, wyższy odsetek chorych stosujących RAW uzyskał ≥ 3 -punktową poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem tygodnia 26.

Ocena skuteczności RAW względem EKU na podstawie badania AXLN12010-PNH-302

W okresie 26. tyg. obserwacji w badaniu *Kulasekararaj 2019* udowodniono nie mniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej pozwalającego na stwierdzenie jednoznacznej przewagi rawulizumabu nad komparatorem, wyniki analizy wskazują na istnienie trendu w kierunku lepszej skuteczności rawulizumabu w porównaniu do

ekulizumabu w leczeniu chorych na PNH, których stan kliniczny został ustabilizowany w trakcie terapii ekulizumabem.

Procentowa zmiana stężenia LDH względem wartości początkowej była trwała, wyniki w etapie przedłużonym były zbliżone do wyników z 26-go tygodnia badania. W przedłużonym etapie badania częstość występowania BTH w grupie leczonej rawulizumabem była niska, a częstość uniknięcia przetoczeń była wysoka i stabilna. Długookresowa skuteczność RAW została także wykazana w zakresie jakości życia chorych.

W analizie uwzględniono także dodatkowe wyniki (praca *Brodsky 2021*) dotyczące porównania obu technologii medycznych w zakresie ich wpływu na ograniczenie występowania przełomów hemolitycznych. W badaniu *AXLN12010-PNH-301* analiza czasu do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego wskazała na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem. Czas do wystąpienia pierwszego BTH był statystycznie istotnie dłuższy w grupie stosującej rawulizumab niż w grupie leczonej ekulizumabem – współczynnik HR=0,36 (95% CI: 0,13; 1,0; p=0,049). Pokazano także, że ryzyko wystąpienia BTH związanego z niewystarczającą inhibicją białka C5 jest statystycznie istotnie niższe w grupie stosującej rawulizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (przyjmującej ekulizumab) – HR=0, p<0,001. Ten sam wniosek dotyczył analizy ryzyka wystąpienia BTH wywołanego albo niedostateczną inhibicją C5 albo niezwiązanego ani ze zbyt słabą inhibicją C5 ani ze zdarzeniami wzmagającymi aktywność układu dopełniacza. Ryzyko BTH wywołanego wymienionymi przyczynami było istotnie niższe w grupie chorych leczonych rawulizumabem (HR=0,10, p=0,031). W badaniu *AXLN12010-PNH-302* współczynnik HR wynosił 0 ze względu na brak odnotowanych przełomów hemolitycznych w grupie leczonej rawulizumabem.

Ocena preferencji chorych

Badanie preferencji wśród chorych, którzy na różnych etapach leczenia stosowali zarówno rawulizumab, jak i ekulizumab pokazało, że 93% chorych wskazuje rawulizumab jako preferowaną formę leczenia. Czynniki, które w największym stopniu były istotne przy wyborze rawulizumabu jako bardziej pożądanej formy terapii to częstość infuzji, schemat leczenia

umożliwiający planowanie aktywności, ogólnie pojęta jakość życia, wygoda oraz skuteczność leczenia w okresie pomiędzy kolejnymi infuzjami.

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania *AXLN12010-PNH-301*

Zarówno w czasie podstawowego, jak i przedłużonego etapu badania w żadnej z analizowanych grup stosujących EKU nie odnotowano przypadku zgonu. W pierwszym etapie badania odnotowano jeden zgon w grupie stosującej ekulizumab, który nie został uznany za związany ze stosowaną terapią. Różnica pomiędzy grupami w 26. tyg. terapii nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia odnotowano w 26. tyg. terapii u 8,8% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej (różnice między grupami nie były znamienne statystycznie), natomiast w 52. tyg. – odpowiednio 7,3% i 5,9%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 26. tyg. terapii zaliczono ból głowy (36% w grupie RAW vs ok. 33% w grupie EKU), w 52. tyg. terapii było to zakażenie górnych dróg oddechowych (8,1% w grupie RAW->RAW i 4,2% w grupie EKU->RAW).

Podczas całego czasu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano występowania zakażeń meningokokowych.

Ocena bezpieczeństwa RAW względem EKU na podstawie badania *AXLN12010-PNH-302*

W badaniu *Kulasekararaj 2019* oraz w części przedłużonej (*Kulasekararaj 2021*) w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4,1% chorych z grupy badanej i 8,2% chorych z grupy kontrolnej w 26. tyg. leczenia (różnice między grupami nie były znamienne statystycznie) oraz u odpowiednio 8,3% i 5,3% w 52. tyg. leczenia.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 26. tyg. terapii zaliczono ból głowy (26,8% w grupie RAW vs ok. 17,3% w grupie EKU), w 52. tyg. terapii było to zmęczenie (13,5% w grupie RAW->RAW i 13,7% w grupie EKU->RAW).

W żadnej z grup nie wystąpiły zakażenia meningokokowe.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA oraz FDA wymieniane są zakażenia meningokokowe. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia zaleca się zaszczepienie chorych, przy czym szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia układu nerwowego.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia układu nerwowego, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

Wnioski

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

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

7. Dyskusja

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

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

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

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

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

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

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

Działanie rawulizumabu i ekulizumabu opiera się o hamowanie aktywności konwertazy C5, która w postaci czynnej bierze udział w aktywacji układu dopełniacza, kończącej się powstaniem kompleksu atakującego błonę (MAC) i liza erytrocytów. Występowanie przełomów hemolitycznych zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy, będącej główną przyczyną zgonu w populacji osób chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Terapia ekulizumabem, pomimo wysokiej skuteczności, obarczona jest dość wysokim, bo wynoszącym 11-27% ryzykiem wystąpienia przełomu hemolitycznego w trakcie długotrwałego leczenia. Przełom hemolityczny może być wywołany suboptymalną inhibicją białka C5 lub wystąpieniem okoliczności wzmagających aktywność układu dopełniacza, takich jak infekcja, zabieg operacyjny czy ciąża. Przyczyny niezwiązane z inhibicją białka C5, tzw. CACs (ang. *complement activation conditions*) wynikające z okoliczności zewnętrznych wzmagających działanie układu dopełniacza nie mają związku z rodzajem stosowanej w leczeniu PNH terapii. Z kolei hemoliza wywołana suboptymalną inhibicją białka C5 (stężenie wolnego C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$) związana jest bezpośrednio z działaniem ekulizumabu lub rawulizumabu, których zasadniczą rolą jest hamowanie aktywności białka C5 w organizmie chorego.

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

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

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

W obu badaniach zaobserwowano niższą częstość występowania przełomów hemolitycznych w grupie chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab.

Porównanie i charakterystykę przełomów hemolitycznych odnotowanych w trakcie badań klinicznych dotyczących porównania rawulizumabu i ekulizumabu przedstawiono w publikacji *Brodsky 2021*. W badaniu *Lee 2019* żaden z epizodów BTH w grupie RAW nie był powiązany z niewystarczającą inhibicją białka C5, natomiast w grupie EKU odsetek przełomów hemolitycznych wywołanych suboptymalnym hamowaniem aktywności C5 wyniósł 46,6%. W przypadku badania *Kulasekararaj 2019* niemożliwe jest dokonanie porównania pomiędzy grupami leczonymi RAW i EKU ze względu na brak epizodów BTH w grupie leczonej rawulizumabem.

Wystąpienie przełomu hemolitycznego w trakcie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii jest oznaką utraty kontroli nad przebiegiem choroby i skutkuje nie tylko pogorszeniem jakości życia chorego, wynikającym z nawrotu objawów PNH, ale przede wszystkim zagrożeniem życia związanym z możliwymi powikłaniami zakrzepowymi. Badania przeprowadzone na populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią (obejmującą zarówno chorych uprzednio nieleczonych, jak i osoby stabilne klinicznie po etapie leczenia ekulizumabem) wskazały na równorzędność terapeutyczną rawulizumabu i ekulizumabu. Jednakże analiza charakterystyki epizodów BTH zaobserwowanych podczas trwania badań wskazuje jednoznacznie na wyższość rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie zapobiegania wystąpieniu przełomów hemolitycznych. Na szczególną uwagę zasługuje kwestia wyższości RAW nad EKU w redukcji ryzyka wystąpienia BTH związanego z suboptymalną inhibicją białka C5, a więc związanej bezpośrednio z mechanizmem działania obu leków. Nie zidentyfikowano ani jednego

przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego związanego ze zbyt słabym hamowaniem aktywności białka C5 wśród chorych stosujących rawulizumab. W grupie chorych leczonych ekulizumabem przeciwnie – zaobserwowano występowanie incydentów BTH powiązanych ze wzrostem stężenia C5 do wartości przekraczających 0,5 µg/ml, co pozwala wnioskować o niewystarczającej inhibicji białka C5 w przypadku terapii ekulizumabem. Ponieważ wykazano korelację stężenia białka C5 z wystąpieniem BTH (ryzyko wystąpienia przełomu hemolitycznego było 8 oraz 18 razy (odpowiednio w badaniach Lee 2019 i Kulasekararaj 2019) wyższe wśród chorych, u których stężenie wolnego C5 wynosiło co najmniej 0,5 µg/ml w porównaniu do chorych ze stężeniem C5 <0,5 µg/ml, można domniemywać, iż skuteczne hamowanie aktywności białka C5 znajduje odzwierciedlenie w znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia epizodów BTH.

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

Przeprowadzono także wyszukiwanie badań zakończonych nieopublikowanych. W bazie ClinicalTrials.gov nieodnaleziono żadnego badania spełniającego powyższe kryteria. W bazie EU Clinical Trials Register odnaleziono 2 rekordy, w tym jedno badanie zakończone przedwcześnie oraz 1 badanie zakończone nieopublikowane, którego data zakończenia nie jest znana, a dotyczy oceny farmakokinetyki RAW podanego podskórnie w porównaniu do RAW podawanego dożylnie. Zgodnie z powyższym, nie wykazano istnienia żadnego badania klinicznego dla rawulizumabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Schemat podań ekulizumabu wymagający wlewów wykonywanych w odstępach 2-tygodniowych obniża jakość życia związaną ze zdrowiem chorego, stanowić też może przyczynę wyłamania się chorego z reżimu regularnych podań leku, co wpływa negatywnie na kontrolę przebiegu choroby. Należy podkreślić, że 93% chorych wskazało rawulizumab jako preferowaną terapię w PNH (1% chorych wskazało ekulizumab, natomiast 6% chorych nie miało preferencji odnośnie rodzaju zastosowanego leczenia). Jako cechy świadczące na korzyść rawulizumabu chorzy wymieniali najczęściej częstotliwość infuzji (97,9% vs 2,1% - odpowiednio preferowało RAW vs ECU lub nie miało preferencji), możliwość planowania aktywności (97,9% vs 2,1%), wygodę stosowanej terapii (85,3% vs 14,7%), skuteczność zastosowanego leczenia w okresie pomiędzy kolejnymi podaniami (77,7% vs 22,3%), kontrolę zmęczenia (64,2% vs

35,8%) oraz kontrolę objawów choroby innych niż zmęczenie (60,6% vs 39,4%). Dane te zostały podkreślone także w badaniu ankietowym, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii. Częstość infuzji (Q8W względem Q2W) tuż obok wydłużenia oczekiwanej długości życia najbardziej wpływała na wskazane preferencje dotyczące terapii PNH [Lloyd 2019_ab].

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

Warto zauważyć, że skuteczność RAW została także potwierdzona w analizie oceniającej działanie RAW w populacji chorych z PNH >65 lat i ≤65 lat z badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*. RAW charakteryzował się podobną skutecznością w obu analizowanych podgrupach chorych, która utrzymywała się do 52. tygodnia leczenia. W grupie chorych >65 r.ż. większy odsetek chorych leczonych wcześniej EKU osiągnął wszystkie punkty końcowe w porównaniu z chorymi wcześniej nieleczonymi. Co więcej, RAW był dobrze tolerowany przez chorych w podeszłym wieku – nie odnotowano dodatkowego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa terapii w porównaniu z młodszymi chorymi [De Latour 2020].

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

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

Rawulizumab jako lek o przedłużonym działaniu, wykazuje wysoką, równorzędną ekulizumabowi skuteczność w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii, zauważalna jest jednak jego przewaga w zapobieganiu wystąpieniu przełomów hemolitycznych. Charakterystyka epizodów BTH, które wystąpiły w trakcie trwania badań *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302* pozwala wnioskować o przewadze rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie skutecznej inhibicji aktywności białka C5, co poprzez znaczącą redukcję ryzyka wystąpienia przełomu hemolitycznego ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, będących główną przyczyną zgonów wśród chorych na PNH. Dodatkowo rawulizumab jest terapią wysoko ocenianą przez chorych, głównie ze względu na dużo mniej ingerujący w codzienne życie niż w przypadku ekulizumabu schemat podawania i lepszą kontrolę objawów PNH, co przekłada się na wyższą jakość życia w porównaniu do leczenia ekulizumabem.

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

8. Załączniki

8.1. Zakończone nieopublikowane badania kliniczne

Tabela 52.

Zakończone nieopublikowane badania kliniczne dla rawulizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
The European Union Clinical Trials Register (EU CTR)							
<i>A Phase 3, Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Open-Label, Pharmacokinetic, Noninferiority Study of Ravulizumab Administered Subcutaneously Versus Intravenously in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With Eculizumab</i>	EudraCT: 2017-002370-39	Badanie zakończone	Alexion Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe, randomizowane, równoległe, otwarte	Ocena farmakokinetyki rawulizumabu podawanego podskórnie w porównaniu do podania dożylnego u dorosłych chorych na PNH, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza (ekulizumabem).	02.07.2019 r.	b/d
<i>A MULTICENTER, LOW-INTERVENTIONAL STUDY DOCUMENTING THE EFFICACY, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY OF</i>	EudraCT: 2019-001453-10	Badanie zakończone przedwcześnie	Roche Farma S. A.	Wieloośrodkowe, niskointerwencyjne	Udokumentowanie skuteczności standardowego leczenia ekulizumabem chorych z PNH na podstawie poziomów dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w czasie w ramach	16.09.2019 r.	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
STANDARD-OF-CARE TREATMENT WITH ECULIZUMAB OR TREATMENT WITH RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA					zwykłej praktyce klinicznej.		

Data ostatniego wyszukiwania: 09.06.2022 r.

8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	Ultomiris OR ravulizumab OR "ALXN-1810" OR "ALXN1810" OR "ALXN 1810" OR "ALXN-1210" OR "ALXN1210" OR "ALXN 1210"	103	100 [^]	201 ^{^^}

[^]w tym w bazie CENTRAL 99, Cochrane Reviews 1

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 25.04.2022 r.

8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 54.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	ravulizumab	0
	ultomiris	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ravulizumab	67
	ultomiris	43
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	ravulizumab	1
	ultomiris	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	ravulizumab	1
	ultomiris	1

Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ravulizumab	46
	ultomiris	47
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	ravulizumab	36
	ultomiris	27
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	ravulizumab	24
	ultomiris	19
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	ravulizumab	0
	ultomiris	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 04.05.2022 r.

8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

8.4.1. ALXN1210-PNH-301

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2021)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, z etapem przedłużonym</p> <p>Badanie obejmowało populację chorych wcześniej nie leczonych inhibitorami dopełniacza.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją. Chorych przydzielono do 1 z 6 grup w oparciu o ilość jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w wywiadzie (0, 1-14 lub >14 przetoczonych jednostek w czasie 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (włączenie chorych bez transfuzji w wywiadzie w ciągu roku poprzedzającego badanie ograniczono do poziomu 20%; stężenie hemoglobiny mierzono przed randomizacją i w ciągu 5 dni przed podaniem pierwszej dawki leku – jeśli wystąpiła taka konieczność, u chorych wykonywano transfuzję w celu uzyskania stężenia hemoglobiny wymaganego w protokole) oraz aktywność LDH podczas badania przesiewowego (od 1,5 do <3,0 x GGN lub ≥3 x GGN)*. Chorych w obrębie każdej z 6 utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 2 (0,8%) z 246 zrandomizowanych chorych, w tym:</p>

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2021)

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

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

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.;

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

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

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

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- obecna lub uprzednia ekspozycja na działanie inhibitora dopetniacza;

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2021)

- masa ciała <40 kg w badaniu skringingowym;
- przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie;
- zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie;
- stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia;
- w badaniu skringingowym liczba płytek krwi <30 x 10⁹/l (30 000/μl) lub całkowita liczba neutrofilii <0,5 x 10⁹/l (500/μl);
- czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w 1. Dniu badania;
- obecność gorączki (38 °C lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- zakażenie wirusem HIV (potwierdzone badaniem miana HIV-1 lub HIV-2);
- szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skringingowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy *in situ*, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu;
- stwierdzona w wywiadzie przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby (med. aktywne zapalenie wątroby), która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym;
- niestabilny stan kliniczny (med. niedokrwienie mięśnia sercowego, aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, zastoinowa niewydolność serca o ciężkim nasileniu, przewidywana potrzeba poważnej operacji w czasie 6 miesięcy od randomizacji, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH), który spowodowałby niestosowanie się chorego do ustalonego protokołu badania (med. wytycznych dotyczących transfuzji);
- jednoczesne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych (z wyłączeniem sytuacji, kiedy chory przyjmuje stałą dawkę przez przynajmniej 2 tygodnie przed pierwszym dniem badania);
- w wywiadzie nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku, w tym nadwrażliwość na białka mysie;
- kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące;
- kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w badaniu skringingowym lub w pierwszym dniu badania;
- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie jakiegokolwiek innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku w pierwszym dniu badania lub w czasie 5-cioкратноści połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej, w zależności który z czasów jest dłuższy;
- stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skringingowego;
- stwierdzona psychiczna lub jakakolwiek inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu, stwarzać jakiegokolwiek dodatkowe ryzyko lub powodować wystąpienie nieścisłości w przeprowadzonej ocenie stanu chorego lub uzyskanych wynikach badania.

Dane demograficzne

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

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2021)			
	Brak informacji	3 (2,4)	4 (3,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		68,2 (15,6)	69,2 (14,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		166,3 (9,0)	166,2 (10,7)
Aktywność LDH, średnia (SD) [U/l]		1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)
Aktywność LDH, n (%)	1,5 do <3 x GGN**	18 (14,4)	16 (13,2)
	≥3 x GGN	107 (85,6)	105 (86,8)
Chorzy, którzy otrzymali transfuzję koncentratu krwinek czerwonych w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania, n (%)	0 jednostek	23 (18,4)	21 (17,4)
	1-14 jednostek	79 (63,2)	78 (64,5)
	>14 jednostek	23 (18,4)	22 (18,2)
Czas od rozpoznania PNH do wyrażenia zgody na udział w badaniu, mediana (zakres) [lata]		3,8 (0; 41)/N=123	3,9 (0; 34)/N=118
Rozmiar klonu PNH, średnia (SD) [%]	Krwinki czerwone typu II	12,4 (20,5)/N=124	13,7 (17,7)/N=120
	Krwinki czerwone typu III	26,3 (17,2)/N=124	25,2 (16,9)/N=120
	Krwinki czerwone ogółem	38,4 (23,7)	38,7 (23,2)
	Granulocyty	84,2 (21,0)	85,3 (19,0)
	Monocyty	86,9 (18,1)	89,2 (15,2)
Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w wywiadzie, n (%)		17 (13,6)	25 (20,7)
Wynik w skali EORTC QLQ-C30***, średnia (SD) [%]	Ogólny stan zdrowia/jakość życia	56,1 (20,3)	57,5 (20,3)
	Funkcjonowanie fizyczne	76,6 (17,1)	76,4 (17,6)
	Zmęczenie	39,3 (22,7)	37,3 (23,4)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: rawulizumab i.v. – dawka ustalana w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa (1. Dzień): 2 400 mg dla chorych o masie ciała ≥40 do <60 kg, 2 700 mg dla chorych o masie ciała ≥60 do <100 kg, 3 000 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg; • dawka podtrzymująca (15. Dzień, a następnie co 8 tygodni): 3000 mg dla chorych o masie ciała ≥40 do <60 kg, 3 300 mg dla chorych o masie ciała ≥60 do <100 kg i 3600 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg. <p>Interwencja kontrolna: ekulizumab i.v., dawka początkowa 600 mg w 1., 8., 15. i 22. Dniu leczenia, a następnie dawka podtrzymująca 900 mg w 29. Dniu leczenia i co 2 następnym tygodnie.</p> <p>Wszyscy chorzy musieli być zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokami w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia badania. Chorych rozpoczynających leczenie w ciągu mniej niż 2 tygodni od szczepienia poddawano profilaktycznej terapii antybiotykami (przez co najmniej 2 tyg. po szczepieniu).</p> <p>Przedłużenie badania: w etapie przedłużonym badania, trwającym do 2 lat, wszyscy chorzy stosowali rawulizumab. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy RAW kontynuowali dotychczasowy schemat terapii. Chorzy, którzy w głównym etapie badania otrzymywali ekulizumab stosowanie rawulizumabu rozpoczęli 183. Dnia badania od przyjęcia dawki początkowej, następnie otrzymywali dawki podtrzymujące (w 197. Dniu</p>			

ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Brodsky 2021)

badania, następnie co 8 tygodni). Dawki początkującą i podtrzymującą ustalano w zależności od masy ciała chorego (zgodnie ze schematem opisanym powyżej).

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

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

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

8.4.2. ALXN1210-PNH-302

ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2021, Peipert 2020)
METODYKA

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

Badanie obejmowało populację chorych uprzednio leczonych ekulizumabem przez ≥ 6 miesięcy.

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

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

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

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

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

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.;

Liczba ośrodków: 49 (w 11 krajach);

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

ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2021, Peipert 2020)

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

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

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- aktywność LDH $> 2 \times$ GGN w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania;
- stwierdzone w wywiadzie poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania;
- masa ciała < 40 kg w badaniu skringingowym;
- przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie;
- zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie;
- stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia;
- w badaniu skringingowym liczba płytek krwi $30 \times 10^9/l$ ($30\ 000/mm^3$) lub całkowita liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$);
- czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- obecność gorączki ($38^\circ C$ lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- zakażenie wirusem HIV (potwierdzone badaniem miana HIV-1 lub HIV-2);
- szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skringingowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy *in situ*, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu;

ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2021, Peipert 2020)

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

Dane demograficzne

Parametr		RAW	EKU
Liczba chorych		97	98
Mężczyźni, n (%)		50 (51,5)	48 (49,0)
Wiek w momencie rozpoznania PNH, średnia (SD) [lata]		34,1 (14,4)	36,8 (14,1)
Wiek podczas podania pierwszej dawki badanego leku, średnia (SD) [lata]		46,6 (14,4)	48,8 (14,0)
Rasa, n (%)	Biała		50 (51,5)
	Azjatycka	Ogółem	23 (23,7)
		Japończycy	5 (5,1)
	Afroamerykańska		5 (5,1)
	Inna/mieszana		3 (3,1)
	Nieokreślona/nieznana		16 (16,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		72,4 (16,8)	73,4 (14,6)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		168,3 (10,1)	168,8 (9,9)
Czas stosowania EKU przed pierwszą infuzją w badaniu, średnia (SD) [lata]		6,0 (3,5)	5,6 (3,5)
Chorzy, którzy otrzymali transfuzję krwi w czasie 1 roku przed pierwszą infuzją w badaniu, n (%)		13 (13,4)	12 (12,2)
Czas od rozpoznania PNH do wyrażenia zgody na udział w badaniu, średnia (SD) [lata]		12,4 (8,4)	11,9 (9,4)
Aktywność LDH, średnia (SD) [U/l]**		228,0 (48,7)	235,2 (49,7)
Rozmiar klonu PNH, średnia (SD) [%]	Krwinki czerwone typu II	14,9 (19,6)	16,3 (23,6)
	Krwinki czerwone typu III***	44,6 (30,5)	43,5 (29,7)

ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Brodsky 2021, Peipert 2020)			
	Krwinki czerwone ogółem	60,6 (32,5)	59,5 (31,4)
	Granulocyty	82,6 (23,6)	84,0 (21,4)
	Monocyty	85,6 (20,5)	86,1 (19,7)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]^		110,8 (18,4)	109,1 (18,4)
Stężenie haptoglobiny, średnia (SD) [g/l]^		0,283 (0,2)	0,255 (0,2)
Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w wywiadzie, n (%)		28 (28,9)	22 (22,4)
Niedokrwistość aplastyczna w wywiadzie, n (%)		34 (35,0)	39 (39,8)
Wynik w skali EORTC, średnia (SD) [%]^	Ogólny stan zdrowia/jakość życia	75,3 (17,2)	69,5 (16,5)
	Funkcjonowanie fizyczne	88,3 (17,2)	87,6 (14,9)
	Zmęczenie	25,5 (22,6)	26,3 (21,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: rawulizumab i.v. – dawka ustalana w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa (1. dzień): 2 400 mg dla chorych o masie ciała ≥ 40 do < 60 kg, 2 700 mg dla chorych o masie ciała ≥ 60 do < 100 kg, 3 000 mg dla chorych o masie ciała ≥ 100 kg; • dawka podtrzymująca (15. dzień, a następnie co 8 tygodni): 3 000 mg dla chorych o masie ciała ≥ 40 do < 60 kg, 3 300 mg dla chorych o masie ciała ≥ 60 do < 100 kg i 3 600 mg dla chorych o masie ciała ≥ 100 kg. <p>Interwencja kontrolna: ekulizumab i.v., dawka 900 mg w 1. dniu leczenia i następnie co 2 tygodnie.</p> <p>Przedłużenie badania: w etapie przedłużonym badania, trwającym do 2 lat, wszyscy chorzy stosowali rawulizumab. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy RAW kontynuowali dotychczasowy schemat terapii. Chorzy, którzy w głównym etapie badania otrzymywali ekulizumab stosowanie rawulizumabu rozpoczęli 183. Dnia badania od przyjęcia dawki początkowej, następnie otrzymywali dawki podtrzymujące (w 197. Dniu badania, następnie co 8 tygodni). Dawki początkującą i podtrzymującą ustalano w zależności od masy ciała chorego (zgodnie ze schematem opisanym powyżej).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • aktywność LDH; • przełom hemolityczny; • jakość życia; • unikanie przetoczeń; • stabilizacja stężenia hemoglobiny; • przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; • duże zdarzenia naczyniowe; • preferencje chorych co do rodzaju terapii; • kliniczna manifestacja PNH. 			

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

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

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

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

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

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

8.4.3. Dane demograficzne dla ALXN1210-PNH-302s

ALXN1210-PNH-302s [Peipert 2020]				
Dane demograficzne				
Parametr	RAW	EKU → RAW	Ogółem	
Liczba chorych	50	45	95	
Mężczyźni, n (%)	28 (56,0)	25 (55,6)	53 (55,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	48 (13)	52 (13)	50 (13)	
Kraj, n (%)	Wielka Brytania	20 (40,0)	15 (33,3)	35 (36,8)
	Hiszpania	10 (20,0)	9 (20,0)	19 (20,0)
	Stany Zjednoczone	3 (6,0)	6 (13,3)	9 (9,5)
	Kanada	5 (10,0)	3 (6,7)	8 (8,4)
	Niemcy	1 (2,0)	7 (15,6)	8 (8,4)
	Holandia	5 (10,0)	3 (6,7)	8 (8,4)
	Francja	4 (8,0)	1 (2,2)	5 (5,3)
Australia	2 (4,0)	1 (2,2)	3 (3,2)	
Czas od diagnozy, średnia (SD) [lata]	14 (10)	13 (11)	14 (10)	
Długość trwania terapii EKU przed badaniem, średnia (SD) [lata]	6 (3)	6 (4)	6 (4)	
Czas od ostatniej dawki leku przyjętej w ramach badania do oceny PNH-PPQ ⁷ , średnia (SD) [dni]	331 (54)	279 (42)	306 (55)	
MAVE w wywiadzie, n (%)	14 (28,0)	10 (22,2)	24 (25,3)	

⁷ ang. *PNH-specific Patient Preference Questionnaire* – kwestionariusz oceniający preferencje dotyczące stosowanej terapii (wybór pomiędzy RAW a EKU/brak preferencji) wśród pacjentów chorujących na PHN

8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 55.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Alashkar 2020	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc zawierająca dane dla 12 chorych i oceniająca stężenie IgG i IgG u dorosłych chorych z PNH.	Alashkar F., Rottinghaus S., Vance C. i in., <i>No evidence for hypogammaglobulinemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with ravulizumab</i> , PLoS One 2020, 15(3): e0230869
Bernuy-Guevara 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której nie przedstawiono wyników przedstawiających bezpieczeństwo i skuteczność RAW w leczeniu PNH (dane podane są łącznie dla PNH oraz mikroangiopatii zakrzepowej lub przedstawione są wyniki dla EKU vs zbiorów interwencji, pośród których znajduje się RAW, ale nie został on wyodrębniony).	Bernuy-Guevara C., Chehade H., Muller Y.D. i in., <i>The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies</i> , Biomedicines 2020, 18(9): 355
Bhak 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy (RAW porównywany jest z technologią nie stanowiącą komparatora dla wnioskowanej technologii, wobec czego włączenie tej publikacji nie byłoby zasadne).	Bhak R.H., Mody-Patel N., Baver S.B. i in., <i>Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison</i> , Curr Med Res Opin. 2021, 37(11): 1913-1923
Bhak 2020_ab	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do publikacji niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. Bhak 2021.	Bhak R.Y., Mody-Patel N., Baver S.B. i in., <i>Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison</i> , Blood 2020, 136: 37-38
Bhak 2021_ab	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do publikacji niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. Bhak 2021.	Bhak R., Mody-Patel N., Baver S.B. i in., <i>Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: A matching-adjusted indirect comparison</i> , British Journal of Haematology 2021, 193: SUPPL 1 (190-191)
Bhak 2021_ab2	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do publikacji niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. Bhak 2021.	Bhak R., Mody-Patel N., Baver S. i in., <i>Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A matching-adjusted indirect comparison using 26 week pegasus</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>phase 3 trial data</i> , HemaSphere 2021, 5:SUPPL 2 (708-709)
Brodsky 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny podsumowujący dane na temat przełomów hemolitycznych, do analizy włączono publikację pełnotekstową.	Brodsky RA, Hill A, Peffault De Latour R, I in.; <i>A prospective analysis of breakthrough haemolysis in two Phase 3 randomised studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; British Journal of Haematology, 2019, 185, (Suppl. 1), 3-202
Brodsky 2019a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny podsumowujący dane na temat przełomów hemolitycznych, do analizy włączono publikację pełnotekstową.	Brodsky RA, De Latour RP, Rottinghaus ST, I in.; <i>A prospective analysis of breakthrough hemolysis in 2 phase 3 randomized studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> ; Blood, 2018, 132, added to CENTRAL: 31 March 2019, 2019 Issue 3
Brodsky 2020	Niewłaściwa metodyka	Wersja pracy dostępna w ramach e-publikacji przed drukiem (<i>e-publishing ahead of print</i>), do analizy włączono opublikowaną publikację pełnotekstową.	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . Haematologica 2020, 105:xxx
Cheng 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w ramach którego przeprowadzono analizę schematów dawkowania RAW u chorych z PNH w populacji amerykańskiej.	Cheng, W. Y., Fishman J., Sarda S.P. i in., <i>Real-World Ravulizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population</i> , Blood 2021, 138: 4999
De Latour 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja nie zawierająca dodatkowych danych względem publikacji głównej ani danych dot. istotnego punktu końcowego nieuwzględnionego w badaniach głównych. W ramach publikacji dane przedstawiono w podziale na podgrupy chorych >65 lat i ≤65 lat	De Latour R.P., Szer J., Kulasekararaj A. i in., <i>Efficacy and Safety of Ravulizumab in Older Patients Aged >65 Years with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the 301 and 302 Phase 3 Extension Studies</i> , Blood 2020, 136: 42-43
De Latour 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc nie zawierająca dodatkowych danych względem publikacji głównej ani danych dot. istotnego punktu końcowego nieuwzględnionego w badaniach głównych. W ramach publikacji dane przedstawiono w podziale na stężenie LDH: 1,5 - < 3 × ULN (Grupa A) lub ≥ 3 × ULN (Grupa B)	De Latour R.P., Hill A., Fureder W. i in., <i>Ravulizumab reduces the risk of thrombosis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and high disease activity: 2-Year data from a phase 3, open-label study</i> , HemaSphere 2021, 5(SUPPL 2): 109-110
de Latour 2021_ab2	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do publikacji niespełniającej	De Latour R.P., Mitchell L., Szer J. i in., <i>Efficacy and safety of ravulizumab in older</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. De Latour 2020.	<i>patients aged >65 years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the 301 and 302 phase 3 extension studies</i> , British journal of haematology 2021, 193(SUPPL 1): 197-
Dingli 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt nie zawierający dodatkowych danych względem publikacji głównej ani danych dot. istotnego punktu końcowego nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Dingli D., Matos J.E., Lehrhaupt K. i in., <i>Clinical Burden of Illness Survey Results for U.S. Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving C5 Inhibitors</i> , Bone Marrow Transplantation 2021, 56: 294-295
Dingli 2021_ab2	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny jakości życia wśród chorych z USA.	Dingli D., Matos J.E., Lehrhaupt K. i in., <i>Work Productivity Loss and Quality of Life in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States</i> , Bone Marrow Transplantation 2021, 56: 299-300
Dingli 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook.	Dingli D., Matos J.E., Lehrhaupt K. i in., <i>The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey</i> , Ann Hematol 2022, 101(2): 251-263
EMA 2021	Niewłaściwa populacja	Opracowanie dotyczące populacji pediatrycznej	Ultomiris EMA Assessment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 18.05.2022 r.)
Fattizzo 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook.	Fattizzo B., Kulasekararaj A.G., <i>Second-Generation C5 Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , BioDrugs 2020, 34(2): 149-158
Hill 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt stanowiący publikację dodatkową do publikacji Hill 2019, włączonej do niniejszej analizy.	Hill A., Munir T., Piatek C. i in., <i>Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies</i> , British journal of haematology 2020, 189: 142-143
Hill 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Publikacja niezawierająca dodatkowych danych względem publikacji Hill 2019, włączonej do niniejszej analizy.	Hill A., Piatek C.I., De Latour R.P. i in., <i>Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies</i> , Blood, 134: 952
Kaiser 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której nie zawarto wyników spełniających kryteria włączenia do raportu – badanie dotyczące opracowania kwestionariusza <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire</i>	Kaiser K., Yount S.E., Martens C.E. i in., <i>Assessing preferences for rare disease treatment: Qualitative development of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient preference questionnaire (PNH-PPQ®)</i> , Patient Preference and Adherence 2020, 14: 705-715

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Kulagin 2021_ab	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący zastosowania RAW w populacji pediatrycznej	Kulagin A., Chonat S., Maschan A. i in., <i>Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of ravulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Interim analysis of a phase 3, openlabel study</i> , HemaSphere 2021, 5 (SUPPL 2): 260-261
Kulasekararaj 2019a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej włączonej do niniejszej analizy	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in. <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment</i> . ASH 2019
Kulasekararaj 2019b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej włączonej do niniejszej analizy	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S., <i>One-Year Efficacy and Safety From a Phase 3 Trial of Ravulizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Prior Eculizumab Treatment</i> , American Society of Hematology (ASH) 61st Annual Meeting, December 7–10, 2019
Kulasekararaj 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej włączonej do niniejszej analizy.	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in., <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment</i> , Blood 2019, 134
Kulasekararaj 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dodatkowa do badania ALXN1210-PNH-301, niezawierająca wyników spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Kulasekararaj A., Glasmacher A., Liu P. i in., <i>Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Eur J Haematol 2022, 108(5): 391-402
Kulasekararaj 2020_ab2	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do publikacji niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. Kulasekararaj 2022.	Kulasekararaj A., Glasmacher A., Liu P. i in., <i>Development of a composite endpoint to evaluate treatment benefit in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , HemaSphere 2020, 4 (Suppl 1): 380-381
Lee 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook.	Lee J.W., Kulasekararaj A.G., <i>Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Expert Opin Biol Ther. 2020, 20(3): 227-237
Lee 2020_2	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook.	Lee S.E., Lee J.W., <i>Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Expert Opin Drug Saf. 2021, 20(2): 171-179
Levy 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania stopnia utraty produktywności wśród chorych na PNH leczonych RAW lub EKU.	Levy AR, Tomazos I, Patel Y, Donato B MK, Briggs A; <i>Comparison of Lost Productivity due to Eculizumab and Ravulizumab Treatments for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States</i> ; VALUE IN HEALTH S377, MAY 2019
Lloyd 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny jakości	Lloyd A.J., Gallop K., Ali S. i in., <i>Preference weights for quality-adjusted life-years estimation for treatments of paroxysmal</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		życia wśród chorych z Wielkiej Brytanii.	<i>nocturnal hemoglobinuria in the United Kingdom</i> , Value in Health 2019, Suppl 3: S902-
Matos 2022_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący jakości życia wśród chorych z USA i Wielkiej Brytanii.	Matos J. E., Mnif T., Costantino H. i in., <i>POSB353 Quality of Life and Symptom Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States and Europe</i> , Value in Health 2022, 25(1): S229
McKeage 2019	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	McKeage K., Lyseng-Williamson K.A.; <i>Ravulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a profile of its use</i> . Springer Nature 2019
Oconnell 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy ekonomicznej.	Oconnell T, Buessing MG, Johnson SJ, I in.; <i>Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> ; VALUE IN HEALTH S341, MAY 2019
Peipert 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny podsumowujący dane dotyczące preferencji chorych co do stosowanego leczenia, do analizy włączono publikację pełnotekstową.	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab</i> .
Peipert 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej włączonej do niniejszej analizy.	Peipert J., Kulasekararaj A., Gonzalez-Fernandez F. i in., <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab</i> , Manag Care Spec Pharm 2019, 25: S37
Peipert 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej włączonej do niniejszej analizy.	Peipert J. D., Griffin M., Kulasekararaj A. i in., <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab in the UK</i> , History, 33: 196-308
Peffault De Latour 2019	Niewłaściwa metodyka	Praca dotycząca farmakokinetyki i farmakodynamiki rawulizumabu i eculizumabu.	Peffault De Latour R, Mitchell L, Brodsky RA, I in.; <i>Ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pharmacokinetics and pharmacodynamics observed in two Phase 3 randomized, multicenter studies</i> ; British Journal of Haematology, 2019, 185, (Suppl. 1), 3-202
Rho 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook.	Rho H., Wells R.A., <i>Ravulizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Expert Opinion on Orphan Drugs, 8(8): 257-264
Ristano 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący farmakokinetyki i farmakodynamiki	Risitano A.M , Peffault De Latour R., Rottinghaus S.T., i.in.; <i>Ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal He-moglobinuria: A prospective analysis on the deepness of C5 inhibition</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		rawulizumabu i ekulizumabu.	<i>based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and breakthrough hemolysis observed in two phase 3 randomized, multicenter studies. Haematologica. Conference: 47th Congress of the Italian Society of Hematology. Italy. 104 (Supplement 2) (pp 25), 2019. Date of Publication: October 2019</i>
Risitano 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza badania ALXN1210-PNH-301, wyniki analizowano w następujących podgrupach: chorzy z niedokrwistością aplastyczną, zespołem mielodysplastycznym lub zaburzeniem szpiku kostnego. Brak możliwości wykonania porównania z EKU.	Risitano A., Jang J.H., Gyeong-Won L. i in., <i>Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without a history of bone marrow disorder receiving ravulizumab and eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study extension</i> , Blood 2020, 136(SUPPL 1): 31-33
Risitano 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza badania ALXN1210-PNH-301, wyniki analizowano w następujących podgrupach: chorzy z niedokrwistością aplastyczną, zespołem mielodysplastycznym lub zaburzeniem szpiku kostnego. Brak możliwości wykonania porównania z EKU.	Risitano A., Munir T., Ho Jang J. i in., <i>Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without a history of bone marrow disorder receiving ravulizumab and eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study extension</i> , British journal of haematology 2021, 193: 203-204
Roth 2018	Niewłaściwa metodyka	Badania fazy 1b/2 mające na celu ustalenie optymalnej dawki leku.	Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, I in.; <i>Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies</i> ; Society of Hematology, 11 SEPTEMBER 2018 x VOLUME 2, NUMBER 17
Röth 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Dane w podziale na podgrupy chorych w zależności od czterech różnych schematów dawkowania RAW. Brak możliwości wykonania porównania z EKU.	Röth A., Hill A., Aguzzi R. i in., <i>An interim analysis of a phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous ravulizumab 100 mg/ml formulation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , HemaSphere 2020, 4 (Suppl 1): 388-389
Roth 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych danych względem publikacji głównej ani danych dot. istotnego punktu końcowego nieuwzględnionego w badaniach głównych. W ramach publikacji dane przedstawiono w podziale na stężenie LDH: 1,5 - < 3 × ULN (Grupa A) lub ≥ 3 × ULN (Grupa B)	Roth A., De Latour R.P., Hill A., <i>Ravulizumab reduces the risk of thrombosis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and high disease activity: 2-year data from a phase 3, open-label study</i> , Oncology Research and Treatment 2021, 44: 165-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Schrezenmeier 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt podsumowujący dane pochodzące z publikacji głównych.	Schrezenmeier H, Lee JW, Rottinghaus ST, I in.; <i>Results from a phase 3, multicenter, noninferiority study of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab (ECU) in adult patients (PTS) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) 1 to complement inhibitors (CI)</i> ; <i>Oncol Res Treat</i> 2018;41(suppl 4):332
Schrezenmeier 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc dotycząca zależności między stężeniem LDH a FACIT-F w 26. tygodniu terapii; brak danych dot. istotnego punktu końcowego nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Schrezenmeier H., Kulasekararaj A.G., Mitchell L. i in., <i>Predictors for Improvement in Patient-Reported Outcomes: post-Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Eculizumab and Ravulizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)</i> , <i>Blood</i> 2021, 138: 2196-
Schrezenmeier 2021_ab3	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niespełniający kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w ramach którego dane przedstawiono w podziale na chorych przyjmujących RAW oraz przyjmujących RAW i leczenie immunosupresyjne, a więc włączenie ww. publikacji byłoby niezasadne.	Schrezenmeier H., Lee J.W., Hill A. i in., <i>Efficacy and safety of concomitant use of ravulizumab and IST in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria up to 52 weeks</i> , <i>Blood</i> 2020, 136: 37-38
Schrezenmeier 2021_ab2	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niespełniający kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w ramach którego dane przedstawiono w podziale na chorych przyjmujących RAW oraz przyjmujących RAW i leczenie immunosupresyjne, a więc włączenie ww. publikacji byłoby niezasadne.	Schrezenmeier H., Gandhi S., Lee J.W. i in., <i>Efficacy and Safety of Concomitant Use of Ravulizumab and IST in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria up to 52 Weeks</i> , <i>British journal of haematology</i> 2021, 193: 200-201
Schwartz 2021	Niewłaściwa populacja	Publikacja dodatkowa do badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302, niezawierająca wyników spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, opisująca jakość życia u chorych azjatyckich.	Schwartz C.E., Stark R.B., Borowiec K. i in., <i>No impact of Asian ethnicity on EORTC QLQ-C30 scores: Group differences and differential item functioning in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . <i>Health Qual Life Outcomes</i> , <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2021, 19(1): 228
Schwartz 2021b	Niewłaściwa populacja	Publikacja dodatkowa do badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302, niezawierająca wyników spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, opisująca jakość życia u chorych azjatyckich.	Schwartz C.E., Stark R.B., Borowiec K. i in., <i>Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2021, 16(1): 389

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Tomazos 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący kosztów	Tomazos I, Sierra R, Cheung A, Brodsky R, I in.; <i>Cost Burden of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria on Eculizumab Treatment</i> ; VALUE IN HEALTH S376, MAY 2019
Yenerel 2021_ab	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dotyczący różnych dróg podania RAW (s.c. oraz i.v.), nie spełniający kryteriów włączenia do analizy.	Yenerel M., Sahin F., Ogawa M. i in., <i>Ravulizumab administered subcutaneously versus intravenously in adult patients with pnh previously treated with eculizumab: results from a phase 3 randomized, open-label study</i> , <i>Hemasphere</i> 2021, 5(SUPPL 2): 258-

8.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 56.
Kryteria Cook

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

Tabela 57.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć

Pytanie		Publikacja
		Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

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

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (med. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 60.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<p><u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p>			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, med. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (med. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		

	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 61.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (med. pielęgniarce, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (med. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	

Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 62.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

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

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

Tabela 63.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *165 randomized controlled trial, RCT*;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 64.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 65.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 66.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK Rozdział: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	NIE Uzasadnienie: Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie charakterystyki populacji i technologii medycznej
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział: 4.4 – 4.8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział: 3.5.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział: 3.3, 8.2, 8.3

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdział: 3.4, 3.2, 8.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział: 8.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 8.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 8.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 8.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 8.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 8.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 8.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 8.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział: 4.4 – 4.8
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 4.10

9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	28
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302.....	32
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302.....	42
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	45
Tabela 6. Częstość występowania uniknięcia przetoczeń.....	49
Tabela 7. Skorygowana częstość występowania normalizacji aktywności LDH.....	51
Tabela 8. Zmiana aktywności LDH	51
Tabela 9. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH.....	53
Tabela 10. Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH.....	53
Tabela 11. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F.....	54
Tabela 12. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F	55
Tabela 13. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.....	56
Tabela 14. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	58
Tabela 15. Częstość występowania przełomu hemolitycznego	59
Tabela 16. Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych	60
Tabela 17. Częstość występowania stężenia LDH $\geq 2x$ GGN	63

Tabela 18. Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny	65
Tabela 19. Częstość występowania przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek.....	65
Tabela 20. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek	66
Tabela 21. Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych	66
Tabela 22. Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH.....	67
Tabela 23. Zmiana aktywności LDH	69
Tabela 24. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH.....	71
Tabela 25. Częstość występowania przełomu hemolitycznego	71
Tabela 26. Przyczyny raportowanych przełomów hemolitycznych	72
Tabela 27. Częstość występowania stężenia LDH ≥ 2 x GGN	74
Tabela 28. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F.....	75
Tabela 29. Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F	75
Tabela 30. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F	76
Tabela 31. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.....	77
Tabela 32. Częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	77
Tabela 33. Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	79
Tabela 34. Częstość występowania uniknięcia przetoczeń.....	80
Tabela 35. Częstość występowania stabilizacji stężenia hemoglobiny.....	81
Tabela 36. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek	81
Tabela 37. Częstość występowania dużych zdarzeń naczyniowych	82
Tabela 38. Częstość występowania klinicznej manifestacji PNH.....	82

Tabela 39. Czynniki decydujące o preferencjach chorych dotyczących stosowanego leczenia	85
Tabela 40. Wpływ leczenia na jakość życia chorych.....	87
Tabela 41. Częstość występowania zgonów	88
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	90
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	93
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	99
Tabela 45. Częstość występowania zgonów	101
Tabela 46. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	103
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	107
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	113
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa na podstawie przedłużonych etapów badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302	116
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris®	123
Tabela 51. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Ultomiris® ..	127
Tabela 52. Zakończone nieopublikowane badania kliniczne dla rawulizumabu w populacji docelowej.....	139
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	141
Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	141

Tabela 55. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	151
Tabela 56. Kryteria Cook.....	158
Tabela 57. Skala AMSTAR.....	158
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	160
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	160
Tabela 60. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	161
Tabela 61. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	162
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	163
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	164
Tabela 64. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	166
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	166
Tabela 66. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	167

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	25
Rysunek 2. Częstość występowania normalizacji aktywności LDH w czasie do 52. tygodnia obserwacji	52
Rysunek 3. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji	54
Rysunek 4. Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia	56
Rysunek 5. Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego.....	57
Rysunek 6. Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie zmęczenia.....	57
Rysunek 7. Czas do wystąpienia przełomu hemolitycznego z dowolnej przyczyny wśród chorych włączonych do badania <i>Lee 2019</i>	62
Rysunek 8. Czas do wystąpienia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją stężenia białka C5, skorygowany o ryzyko wynikające z CACs lub innej przyczyny wśród chorych włączonych do badania <i>Lee 2019</i>	62
Rysunek 9. Średnie stężenia LDH w czasie do 52. tygodnia obserwacji.....	64
Rysunek 10. Średnia procentowa zmiana stężenia LDH.....	70
Rysunek 11. Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F w czasie do 52. tygodnia obserwacji	75
Rysunek 12. Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia w czasie do 52. tygodnia obserwacji.....	78

Rysunek 13. Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego w czasie do 52. tygodnia obserwacji	78
Rysunek 14. Średni wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie zmęczenia w czasie do 52. tygodnia obserwacji	79
Rysunek 15. Ogólne preferencje chorych	84
Rysunek 16. Najważniejszy czynnik decydujący o preferencji chorych dotyczących stosowanego leczenia	86

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza ekonomiczna 2022	Analiza ekonomiczna, <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych – analiza ekonomiczna</i> , MAHTA, Warszawa 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2022
Chandran 2007	Chandran V., Bhella S., Schentag C., Gladman D. D., <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis</i> , Ann Rheum Dis 2007;66:936–939
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.05.2022)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
De Latour 2020	De Latour R.P., Szer J., Kulasekararaj A. i in., <i>Efficacy and Safety of Ravulizumab in Older Patients Aged >65 Years with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the 301 and 302 Phase 3 Extension Studies</i> , Blood 2020, 136 (Supplement 1): 42
Golon 2017	Golon K., Kaczmarek-Borowska B., <i>Zespół Przewlekłego Zmęczenia u Chorych z Rozpoznaniem Nowotworu Złośliwego</i> , Problemy Nauk Stosowanych, 2017, Tom 6: 127-134
Hazlewood 2018	Hazlewood G. <i>Measuring patient preferences: an overview of methods with a focus on discrete choice experiments</i> . Rheum Dis Clin N Am 2018, 44(2):337-47
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.02.2020)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Lee 2013	Lee W. J., Jang J. H., Kim J. S., i in., <i>Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry</i> , International Journal of Hematology 2013, 97(6): 749-757
Lloyd 2019_ab	Lloyd A.J., Gallop K., Ali S. i in., <i>Preference weights for quality-adjusted life-years estimation for treatments of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United Kingdom</i> , Value in Health 2019, 22 (Suppl. 3) S902
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 10.05.2022)
PRISMA 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269

Odwołanie	Opis bibliograficzny
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 10.05.2022)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Santagostino 2019	Santagostino A., Lombardi L., Dine G., Hirsch P., Misra A.C., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with a Distinct Molecular Signature Diagnosed Ten Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia</i> , Case Rep Hematol. 2019, 2019: 8928623
Schrezenmeier 2014	Schrezenmeier H., Muus P., Socié G., i in., <i>Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry</i> , Haematologica 2014; 99 (5)
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.05.2022)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Weitz 2013	Weitz I., Meyers G., Lamy T. i in., <i>Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> , Intern Med J. 2013 Mar;43(3):298-307
Wells 2000	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., <i>Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis</i> , Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Brodsky 2021	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . Haematologica 2021, 106(1): 230-37
Hill 2019	Hill A., Piątek C., Peffault de Latour R. i in., <i>Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies</i> . ASH 2019
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A. G., Hill A., Rottinghaus S. T., i in., <i>Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> . Blood 2019, 133(6):540-549
Kulasekararaj 2021	Kulasekararaj A.G., Hill A., Langemeijer S i in., <i>One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab</i> , Eur J Haematol. 2021, 106(3): 389-397
Kulasekararaj 2021_b	Kulasekararaj A., Griffin M., Langemeijer S. i in., <i>Safety of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: study 301/302 2-year results</i> , Hemasphere 2021, 5(SUPPL 2): 262-263

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong Lee Lee L. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study</i> , Blood 2019, 133(6): 530-539
Peipert 2020	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . PLoS ONE 2020; 15(9): e0237497
Schrezenmeier 2020	Kulasekararaj A., Mitchell L., Hill A. i in., <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment</i> , British journal of haematology 2020, 189, 138-139
Schrezenmeier 2020b	Schrezenmeier H., Kulasekararaj A., Mitchell L., i in., <i>One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study</i> , Ther Adv Hematol. 2020 Oct 24;11:1-14
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2022	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 04.05.2022 r.)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 24.05.2022)
EMA 2019	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 31.05.2022)
FDA 2022	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761108s020lbl.pdf (data dostępu: 04.05.2022 r.)
WHO UMC 2022	http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 04.05.2022 r.)