



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma

Warszawa, 23.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby	21
3.5.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
3.5.3. Aktualne postępowanie medyczne.....	25
3.5.4. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.....	25
3.5.5. Niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	50
4. Interwencja – rawulizumab	52
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	56
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT.....	62
5. Komparatory	66
6. Efekty zdrowotne.....	70
7. Rodzaj i jakość dowodów	72
8. Załączniki	78
9. Spis tabel	80
10. Spis rysunków	81
11. Bibliografia.....	82

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>aplastic anemia</i> – niedokrwistość aplastyczna
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
aHUS	ang. <i>atypical haemolytic-uraemic syndrome</i> – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP	ang. <i>anchored proteins</i> – białka zakotwiczone
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATG	ang. <i>antithymocyte globulin</i> – antytymocytowa surowica krwi
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – przełom hemolityczny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CID	ang. <i>clinically important difference</i> – klinicznie istotna różnica
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CPNHN	ang. <i>Canadian PNH Network</i> – Kanadyjska Sieć dla PNH
DGHO	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAER	ang. <i>fluorescently labeled aerolysin</i> – aerolizyna znakowana fluorescencyjnie
GGN	górna granica normy
GPI	kotwica glikozylfosfatydyloloinozytolowa
GPI-AP	ang. <i>GPI anchored proteins</i> – białka związane z GPI
HSC	ang. <i>hematopoietic stem cell</i> – krwiotwórcze komórki macierzyste
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MAC	ang. <i>membrane attack complex</i> – kompleks atakujący błonę

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

Streszczenie

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

POPULACJA	<p>Napadowa nocna hemoglobinuria jest rzadką, nabytą, wyniszczającą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych wywołaną mutacją somatyczną w genie PIGA. Mutacja prowadzi do powstania klonu komórek potomnych pozbawionych białek pełniących funkcję inhibitorów układu dopełniacza. Niedobór tych białek na powierzchni erytrocytów jest kluczowy dla patogenezy napadowej nocnej hemoglobinurii. U chorych obserwuje się wewnątrznaczyniową hemolizę, zaburzenia zakrzepowe oraz zaburzenia związane z niewydolnością szpiku kostnego. Okresowe nasilenie aktywności układu dopełniacza prowadzi do przełomów hemolitycznych charakteryzujących się wzmożonym rozpadem erytrocytów i objawiających się epizodami hemoglobinurii. Napadowa nocna hemoglobinuria diagnozowana jest z wykorzystaniem metod cytometrii przepływowej. Przed wprowadzeniem na rynek leku będącego inhibitorem konwertazy C5 około 35% chorych umierało w ciągu 5 lat od otrzymania diagnozy, aktualnie śmiertelność sięga około 5%.</p>
INTERWENCJA	<p>Rawulizumab w infuzji dożylniej.</p> <p>Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Ultomiris®.</p> <p>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>Mechanizm działania rawulizumabu polega na specyficznym wiązaniu do białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 przez rawulizumab uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę (C5b-9). Rawulizumab nie wpływa na wczesne etapy aktywacji układu dopełniacza, co pozwala na zachowanie jego funkcji związanych z opsonizacją mikroorganizmów i usuwaniem kompleksów immunologicznych.</p>
KOMPARATOR	<p>Ekulizumab (Soliris®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)”.</p> <p>Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥18 r.ż) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA</p>	<p>Napadowa nocna hemoglobinuria stanowi chorobę zagrażającą życiu, znacznie obniżającą jakość życia chorych, charakteryzującą się wysoką zachorowalnością i przedwczesną śmiertelnością.</p> <p>Obeccnie standardem postępowania w napadowej nocnej hemoglobinurii jest terapia inhibitorem C5 – ekulizumabem. Terapia ta nie eliminuje wszystkich czynników, które mogą prowadzić do utrzymującej się hemolizy, niedokrwistości, konieczności transfuzji i zmęczenia o ciężkim nasileniu. Co istotne, u 20% chorych leczonych ECU występuje konieczność zwiększenia dawki leku w celu zapobiegnięcia hemolizie. Dodatkowo, część chorych wymaga przeprowadzania transfuzji, pomimo leczenia ekulizumabem. Należy podkreślić, że 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.</p> <p>Uwagę zwraca fakt, iż rawulizumab jest opcją terapeutyczną o schemacie podawania preferowanym przez chorych – należy pamiętać, że mniej obciążający schemat dawkowania leku (infuzje przeprowadzane co 8 tygodni w przypadku RAW i co 2 tygodnie w przypadku ECU)) jest korzystny z punktu widzenia chorego, a także równie skuteczny i bezpieczny.</p> <p>Należy podkreślić, że we wnioskowanej populacji, tj. u chorych z PNH w Polsce jedyną finansowaną opcją terapeutyczną jest ekulizumab, co w sposób bezpośredni przekłada się, na to, że analizowana populacja stanowi grupę chorych o wysoce niezaspokojonej potrzebie.</p> <p>Rawulizumab stanowi niezwykle istotną opcję terapeutyczną dla chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Jego finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy komfortu chorych, w związku z redukcją ryzyka wystąpienia przełomów hemolitycznych oraz z powodu poprawy jakości życia związanej z mniejszą częstością infuzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">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; • kliniczna manifestacja PNH; • preferencje chorych co do rodzaju terapii; • profil bezpieczeństwa.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">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 pełnotekstowe; • publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

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

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

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris® [*ChPL Ultomiris®*], lek ten wskazany jest do stosowania w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z z napadową nocną hemoglobinurią:

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

Wskazanie do stosowania rawulizumabu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym obejmuje dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, a więc zwiera się we wskazaniu określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®*, jednak jest względem niego zawężone (nie obejmuje populacji pediatrycznej).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) (ICD-10: D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, ang. *hematopoietic stem cell*), wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje podjednostkę enzymu uczestniczącego w syntezie glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI, ang. *glycosylphosphatidylinositol*), związku tłuszczowego stanowiącego kotwicę dla wielu białek błonowych (białka związane z GPI, GPI-AP, ang. *GPI anchored proteins*), między innymi dla białek będących inhibitorami układu dopełniacza. Efektem mutacji genu PIGA w multipotencjalnej komórce HSC jest powstanie nienowotworowej, klonalnej populacji komórek potomnych pozbawionych cząsteczek chroniących przed lizą wywołaną przez układ dopełniacza. Brak (lub niedobór) białek CD55 i CD59 na erytrocytach prowadzi do przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej, okresowej hemoglobinurii, dystonii mięśni gładkich, niewydolności nerek oraz powikłań zakrzepowych [*Spychalska 2013, Piekarska 2015*].

Wyróżnia się trzy typy napadowej nocnej hemoglobinurii:

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

Postać klasyczna PNH dotyka najczęściej młode osoby. Charakteryzuje się ona przewlekłą anemią wywołaną przez wewnątrznaczyniową hemolizę spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza. Stan chorego dodatkowo mogą pogorszyć infekcje, zabiegi operacyjne, intensywny wysiłek fizyczny oraz picie alkoholu. Czynniki te są w stanie nasilić hemolizę na drodze dodatkowego pobudzania aktywności układu dopełniacza. W klasycznej postaci napadowej nocnej hemoglobinurii komórki PNH stanowią często ponad 50% granulocytów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) przekracza normę od 2 do 10 razy. Objawy kliniczne klasycznej postaci PNH obejmują anemię, hemoglobinurię (zwłaszcza w godzinach porannych, zjawisko to tłumaczy się faktem nocnych zmian pH i osmolarności), żółtaczkę, ból brzucha, problemy z przełykaniem, zaburzenia erekcji, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie. Często są również powikłania zakrzepowe i dotyczące pracy nerek. W postaci klasycznej napadowej nocnej hemoglobinurii nie obserwuje się zaburzeń funkcjonowania szpiku kostnego, istnieje jednak znacznie podwyższone w stosunku do populacji ogólnej ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) [Spsychalska 2013]

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

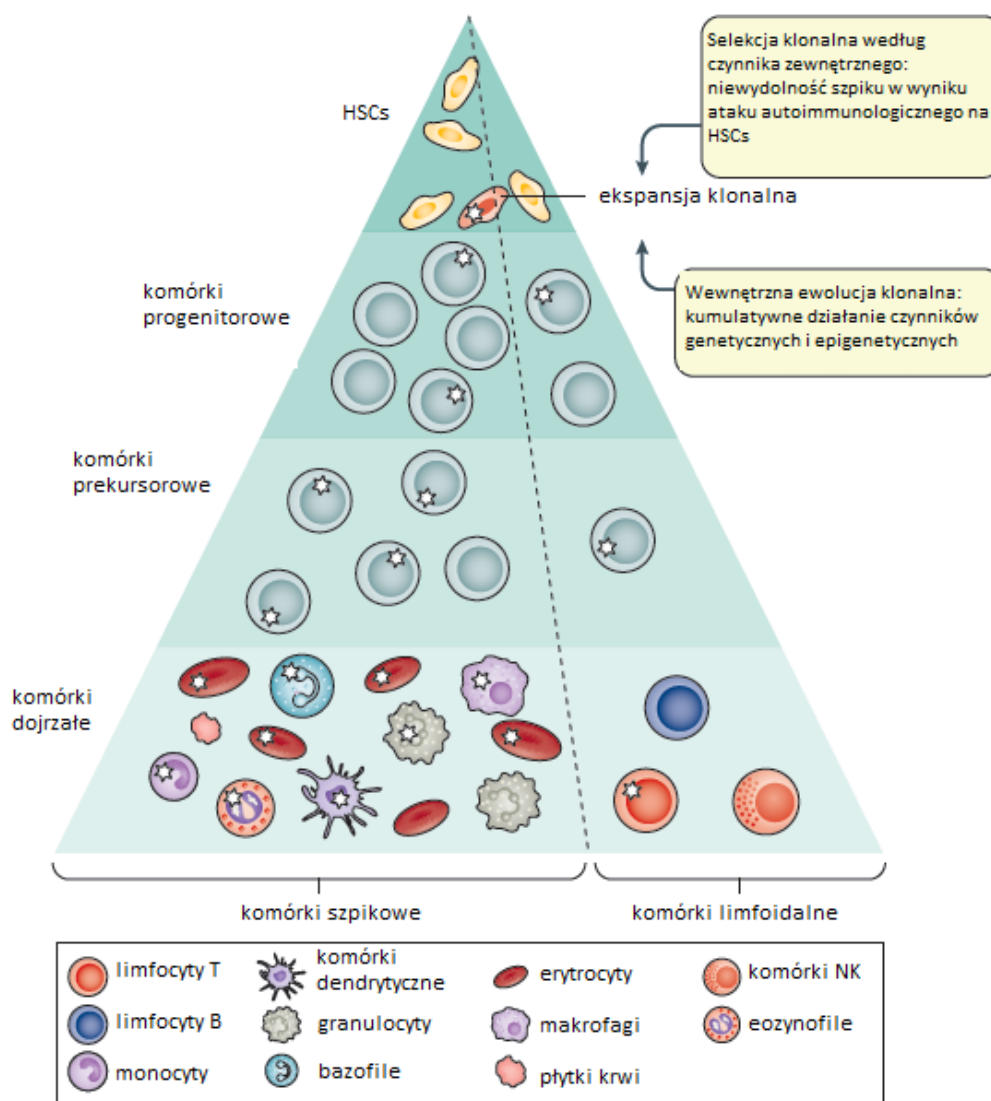
Subkliniczna postać PNH dotyczy osób, w krwi których obecnych jest mniej niż 25% granulocytów PNH (u większości chorych z subklinikzną postacią PNH wartość ta nie przekracza 1%) i nie obserwuje się u nich biochemicznych ani klinicznych objawów choroby [Devalet 2015, Spsychalska 2013].

3.3. Etiologia i patogeneza

W zdecydowanej większości przypadków rozwój napadowej nocnej hemoglobinurii jest efektem uszkodzenia genu PIGA. Gen ten zlokalizowany jest na krótkim ramieniu

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

Rysunek 1. Ekspansja klonalna komórek PNH.



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

Rozwinięcie się napadowej nocnej hemoglobinurii jest wynikiem powstania mutacji PIGA w multipotencjalnej, posiadającej zdolność do samoodnawiania się macierzystej komórce krwiotwórczej oraz osiągnięcia przez komórki potomne niosące defekt genetyczny przewagi klonalnej nad prawidłowymi komórkami krwi [Brodsky 2014]. Niewielkie ilości krwinek GPI(-) (0,002%) obecne są w krwiobieg osób zdrowych, nie ulegają jednak rozprzestrzenieniu oraz dominacji nad prawidłowymi komórkami. Ich obecność tłumaczy się faktem zajścia mutagenyzy na późniejszych niż komórka macierzysta etapach hematopoezy. Kwestia sposobu, w jaki komórki niosące mutację PIGA uzyskują przewagę nad komórkami bez mutacji nie jest do końca wyjaśniona. Istnieją teorie mówiące o pozytywnej selekcji na skutek ich odporności na atak immunologiczny na komórki szpiku, mniejszej wrażliwości na apoptozę i braku (lub obniżonej ekspresji) białek będących celem ataku komórek NK (ang. *Natural Killer*) oraz limfocytów T. Istnieją również doniesienia, że ekspansja komórek niosących mutację PIGA jest wynikiem ich zwiększonej ruchliwości (zarówno w obrębie szpiku, jak i przedostawania się do krwi obwodowej). Ruchliwość jest tłumaczona obniżoną adhezją nieprawidłowych komórek, a co za tym idzie łatwiejszą migracją. Zakłada się, że komórki GPI(-) wypierają prawidłowe macierzyste komórki krwiotwórcze w trakcie zasiedlania nisz szpikowych oraz są w stanie przemieszczać się do krwi, reagując na wzrost stężenia czynnika chemotaktycznego uwalnianego przez eryocyty w trakcie ich lizy [Spychalska 2013].

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

Istnieją trzy drogi aktywacji układu dopełniacza:

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

Droga klasyczna aktywowana jest za pośrednictwem przeciwciał związanych z powierzchnią drobnoustrojów, ścieżka alternatywna jest nieswoista i polega na opsonizacji drobnoustrojów, co przyspiesza ich fagocytozę, droga lektynowa opiera się o oddziaływanie pomiędzy

cząsteczkami cukru obecnymi na powierzchni bakterii a lektynami wiążącymi cukier. Efektem aktywacji dopełniacza jest powstanie kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*) oraz liza zaatakowanej komórki [Klaska 2007]. Komórki chronią się przed zniszczeniem przez układ dopełniacza poprzez działanie inhibitorów aktywacji. Obecne na błonie komórkowej białko CD55 skraca okres półtrwania konwertazy C3, utrudniając opsonizację komórek i ich fagocytozę. Białko CD59 uniemożliwia tworzenie kompleksu atakującego błonę, a co za tym idzie, chroni komórki przed lizą. Istotnym inhibitorem aktywacji układu dopełniacza jest również błonowy kofaktor białkowy (MCP, ang. *membrane cofactor protein*) wiążący podjednostki niektórych białek kaskady aktywacji dopełniacza. MCP obecny jest na wszystkich komórkach jądrowych organizmu. Erytrocyty nie posiadają jądra komórkowego, więc MCP nie stanowi dla nich źródła ochrony przed lizą. Ekspansja klonu komórek krwiotwórczych z mutacją PIGA skutkuje obecnością komórek krwi pozbawionych mechanizmów chroniących przed rozpadem aktywowanym przez układ dopełniacza [Piekarska 2015].

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

oraz niewystarczającej regulacji aktywności trombocytów przez zbyt niskie stężenie tlenu azotu [Spsychalska 2013, Piekarska 2015].

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

3.4. Rozpoznawanie

Badania diagnostyczne w kierunku ewentualnego rozpoznania napadowej nocnej hemoglobinurii powinny być prowadzone u chorych ze stwierdzoną hemolizą wewnątrznaczyniową oraz u osób z objawami niewydolności szpiku kostnego.

Testy laboratoryjne u osób, u których podejrzewana jest PNH obejmują:

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

Do diagnostyki klinicznej PNH stosuje się cytometrię przepływową z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko białkom zakotwiczonym w błonie komórkowej przy pomocy kotwic GPI. Ze względu na fakt, że obecność kotwic GPI jest oceniana na podstawie obecności lub braku związanych z nimi białek, badanie ma charakter pośredni. W celu minimalizacji ryzyka uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (np. w przypadku wrodzonego niedoboru białka), analizie poddaje się co najmniej 2 białka związane z GPI. Istnieje także metoda bezpośrednio oceniająca obecność kotwic GPI, wykorzystująca inaktywowaną postać aerolizyny (toksyny bakteryjnej wiążącej się specyficznym do GPI) znaczonej barwnikiem fluorescencyjnym (FLAER, ang. *fluorescently labeled aerolysin*). W zależności od potrzeby, badania mogą charakteryzować się różną czułością zależną od liczby komórek poddanych analizie w cytometrze. Zalecana w międzynarodowych rekomendacjach czułość badania służącego rozpoznaniu i monitorowaniu klonu PNH u chorych z hemolizą lub zakrzepicą powinna wynosić 0,1%. Czułość metody może być w razie potrzeby zwiększona do 0,01%. Badanie w kierunku napadowej nocnej hemoglobinurii ma na celu, poza wykryciem i oceną liczebności klonu komórek PNH, również ocenę liczebności komórek typu II (charakteryzujących się niedoborem GPI-AP) i III (charakteryzujących się całkowitym brakiem GPI-AP). Materiałem do badania

cytofluorymetrycznego jest pełna krew pobrana na antykoagulant. Badanie należy wykonać w ciągu 48 godzin (monocyty, granulocyty) lub 7 dni (erytrocyty przechowywane w warunkach chłodniczych) od pobrania materiału. Zaleca się by wstępne badanie w kierunku PNH było przeprowadzane na frakcji granulocytów, pozwalających na najbardziej adekwatną ocenę wielkości klonu komórek PNH. Zaletą granulocytów jako materiału służącego do oceny jest fakt, że brak białek związanych z GPI nie skraca czasu ich przeżycia, ich ilość nie jest zależna od przetaczania preparatów krwiopochodnych, a czas ich życia jest na tyle krótki (do 48 godzin w krwi obwodowej), że dobrze odzwierciedlają aktualny rozmiar populacji komórek z defektem GPI(-). Badanie cytometryczne można wykonywać na populacji monocytów, o ile ich liczba jest wystarczająca, nie należy oceniać limfocytów. Badanie erytrocytów stanowi uzupełnienie procesu diagnostycznego po wykryciu napadowej nocnej hemoglobinurii, służy również monitorowaniu rozwoju klonu komórek PNH oraz odpowiedzi na leczenie ekulizumabem. Jeżeli w badaniu wykorzystującym FLAER zostanie wykryta niewielka liczba komórek GPI(-) (poniżej 1%), należy przeprowadzić dodatkowe badania oceniające ekspresję GPI-AP na dwóch różnych liniach komórek. Dla chorych z niewydolnością szpiku kostnego i bez objawów hemolizy zaleca się stosowanie wieloparametrowej, ultraczułej analizy cytometrycznej, pozwalającej na wykrycie śladowych (poniżej 0,01%) ilości komórek klonu PNH. Metoda ta jest wskazana także do monitorowania choroby resztkowej po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [Spychalska 2013, Piekarska 2015, Hill 2017, DeZern 2018].

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Napadowa nocna hemoglobinuria jest chorobą o różnorodnym nasileniu objawów klinicznych, uzależnionym od odsetka komórek PNH w organizmie chorego. Objawy kliniczne dotyczące większości osób chorych na PNH obejmują anemię, zakrzepicę, dystonię mięśni gładkich, zaburzenia w funkcjonowaniu szpiku kostnego i nerek, epizody hemoglobinurii i przewlekłe

zmęczenie [Brodsky 2014, Spychalska 2013]. Przebieg historii naturalnej choroby różni się w zależności od pochodzenia etnicznego chorego. Zaburzenia szpiku kostnego obserwowane są w większym nasileniu u chorych pochodzenia azjatyckiego, mieszkańców wysp pacyficznych oraz Latinoamerykanów. U chorych pochodzenia europejskiego i u Amerykanów częściej występują epizody zakrzepicy oraz infekcje [Parker 2005].

Przebieg choroby różni się także w zależności od wieku. Zaburzenia szpiku kostnego obserwowane są w większym nasileniu u chorych dzieci, natomiast u dorosłych częściej występują epizody hemoglobinurii. Zakrzepica obserwowana jest porównywalnie często lub rzadziej wśród dzieci niż wśród dorosłych [Curran 2012, Heuvel Eibrink 2004, Urbano Ispizua 2017].

Niedokrwistość w przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii jest następstwem hemolizy wywołanej przez aktywowany w sposób ciągły układ dopełniacza oraz uszkodzenia szpiku kostnego skutkującego zaburzeniami w produkcji komórek krwi. Podatność erytrocytów na lizę jest zależna od nasilenia niedoboru białek związanych z GPI (GPI-AP) na powierzchni błony komórkowej. Erytrocyty typu II charakteryzujące się częściowym niedoborem GPI-AP są 3-5 razy bardziej podatne na lizę w porównaniu do prawidłowych erytrocytów. Erytrocyty typu III są całkowicie pozbawione białek związanych z GPI, a ich wrażliwość na lizę jest 15-25 razy większa niż wrażliwość czerwonych krwinek z prawidłową ilością białek błonowych. Nagłe nasilenie hemolizy (przełom hemolityczny) może być wywołany przez infekcje, stany zapalne, zabiegi operacyjne lub silny stres [DeZern 2015, Hill 2017].

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

aktywacji układu dopełniacza, jak i niedoboru białek związanych z GPI na powierzchni trombocytów [Piekarska 2015, Spychalska 2013, DeZern 2015, Hill 2017].

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

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

Większość chorych na napadową nocną hemoglobinurię doświadcza zaburzeń funkcjonowania szpiku kostnego, w niektórych przypadkach dochodzi do rozwoju poważnych chorób szpiku. U osób cierpiących na PNH występują niedobory hematopoetycznych komórek progenitorowych wszystkich linii. U 88-94% osób chorych na PNH obserwuje się występowanie niedokrwistości, u 41-72% występuje leukopenia, u 51-80% - trombocytopenia. Niedobory granulocytów i płytek krwi wynikają z zaburzeń ich tworzenia w szpiku a zbyt mała ilość erytrocytów jest efektem hemolizy [Spychalska 2013, DeZern 2015].

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

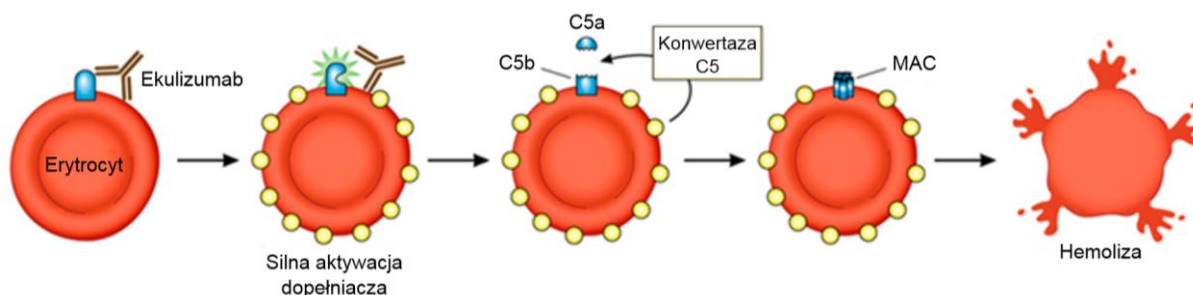
Przewlekłe zmęczenie towarzyszy większości osób chorych na PNH i nasila się dodatkowo w trakcie kryzysów hemolitycznych. U około połowy chorych obserwuje się epizody hemoglobinurii i żółtaczkę, nasilające się na skutek infekcji, zabiegów operacyjnych, intensywnego wysiłku fizycznego, ciąży lub nadmiaru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

Przełom hemolityczny

Nocna napadowa hemoglobinuria jest spowodowana mutacją genu PIGA i utratą jego zdolności enzymatycznej, co prowadzi do podatności krwinek czerwonych na lizę za pośrednictwem dopełniacza. Skutkuje to niedokrwistością hemolityczną, a przebieg nasilonej hemolizy ma najczęściej postać przełomu hemolitycznego [Santagostino 2019].

Obecnie terapią z wyboru jest ekulizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które blokuje aktywację białka C5. Czynnikiem ograniczającym dla tej terapii jest ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych (BTH, ang. *breakthrough hemolysis*). BTH u niektórych chorych występuje pod koniec cyklu leczenia z powodu różnicy w szybkości metabolizowania leku, ale u około 10% chorych może być wywołane nieodpowiednim schematem dawkowania. Stężenie ekulizumabu musi pozostać na poziomie powyżej 35 µg/ml [Mohammed 2016]. Przez większość czasu ilość dopełniacza jaka jest wytwarzana przez organizm pozostaje na stałym poziomie, jednakże takie czynniki jak zakażenie, przebyte operacje czy ciąża mogą zwiększać jego stężenie. Przełomu hemolitycznego doświadcza chory, w momencie kiedy przyjmowany lek nie zapewnia wystarczającej ochrony aby zatrzymać ten proces [CAoPNHP 2018]. Zebrane dane dotyczące chorych z PNH wykazały, że od 11% do 27% osób leczonych ekulizumabem doświadcza przełomów hemolitycznych i może wymagać skrócenia odstępów między dawkami lub podawania wyższych dawek leku [Roth 2018]. Zastosowanie przerwy pomiędzy dawkami ekulizumabu wynoszącej powyżej 17 dni może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przełomu hemolitycznego [Nakayama 2016]. Nawrót hemolizy może wystąpić na skutek przerwania terapii z jakiegokolwiek powodu, ponieważ nagromadzenie czerwonych krwinek PNH zwiększa się z upływem czasu poprzez ochronę komórek PNH typu II i III przed zniszczeniem w wyniku terapii, co może potencjalnie wywołać ciężką hemolizę [Mohammed 2016]. Wykazano, że ekulizumab wiąże się z białkiem dopełniacza C5 i poprzez zawadę sferyczną hamuje aktywność konwertazy C5 [Brodsky 2017, Harder 2016]. Jeżeli konwertaza C5 pozostaje aktywna, we krwi osoby chorej na PNH dochodzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej, w trakcie której układ dopełniacza jest aktywowany w pełni, tzn. aż do momentu wytworzenia kompleksu C5b, 6, 7, 8, 9 (MAC), który atakuje błonę erytrocytów. Wszystko to prowadzi do osmotycznej lizy krwinek czerwonych [Andryś 2018].

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



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

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

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

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

3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby

Do momentu rejestracji produktu leczniczego Soliris® (ekulizumab) leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii opierało się na przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych, profilaktyce przeciwzakrzepowej oraz ewentualnym przeszczepianiu allogenicznych krwiotwórczych

komórek macierzystych (u chorych posiadających zgodnego dawcę). Po postawieniu diagnozy około 35% chorych umierało w czasie kolejnych 5 lat [*Piekarska 2015*]. Wprowadzenie na rynek ekulizumabu znacznie poprawiło rokowania dla chorych na PNH. Według badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii szacowane 5-cio letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem) [*Kelly 2011*].

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

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

3.5.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

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

Nocna napadowa hemoglobinuria należy do grupy chorób sierocych, której zapadalność według światowych szacunków wynosi około 1,3/1 000 000/rok [*Piekarska 2015*]. Szacuje się, że rozpowszechnienie PNH na świecie wynosi około 15,9 chorych na milion. Wskazuje się ponad to, że liczba ta jest prawdopodobnie zaniżona, co związane jest z wysokim odsetkiem niezdiagnozowanych chorych o ograniczonej symptomatologii lub z obecnością chorób współistniejących, które utrudniają rozpoznanie PNH [*Shah 2021*]. Według EMA chorobowość

PNH w Unii Europejskiej w wynosi 0,1/10 000 [EMA 2015]. Ze względu na rzadkie występowanie PNH dane dotyczące chorobowości i zapadalności na nią są bardzo ograniczone.

W celu określenia występowania i zapadalności na PNH na terenie Wielkiej Brytanii, zgromadzono dane dotyczące przeżycia chorych, u których rozpoznano PNH w latach 2004-2018. Zidentyfikowano stu dziewięćdziesięciu siedmiu chorych z wykrywalnymi klonami PNH na poziomie $>0,01\%$ w co najmniej dwóch liniach komórek (neutrofile, monocyty i/lub krwinki czerwone). Ogólny wskaźnik zachorowalności oszacowano na 0,35 przypadków na 100 000 osób rocznie. Odpowiada to 220 przypadkom nowo zdiagnozowanym w Wielkiej Brytanii każdego roku. Ogólny wskaźnik chorobowości wyniósł 3,81 na 100 000 osób, co odpowiada szacunkowej liczbie 2 400 przypadków chorobowych w Wielkiej Brytanii. Całkowite i względne 5-letnie przeżycie wynosiło odpowiednio 72% i 82,7% [Richards 2021]. Dla porównania, zgodnie z danymi zgromadzonymi w Wielkiej Brytanii od stycznia 1991 roku do lipca 2006 roku napadową nocną hemoglobinurię zdiagnozowano u 76 chorych. Obliczono, że przy wielkości populacji obszaru objętego badaniem wynoszącej 3,7 miliona osób (na podstawie brytyjskiego spisu ludności z 2001 roku) liczba zachorowań na PNH wynosi 0,13/1 000 000/rok. Ponadto oszacowano 15-letnią chorobowość, która wyniosła 15,9 na 1 000 000 osób [Hill 2006]. Dane te potwierdzają, że PNH jest chorobą rzadką [Richards 2021].

Odnaleziono 1 badanie, w którym analizowano dane pochodzące od 105 chorych z PNH zdiagnozowanych w latach 1995-2011 w polskim laboratorium Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Otrzymane wyniki mogą pozwolić na oszacowanie częstości rozpoznawania PNH w Polsce. Według autorów badania istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość chorych z Polski jest diagnozowana w tym laboratorium (ze względu na wieloletnie doświadczenie w rozpoznawaniu PNH). W ciągu 16 lat zdiagnozowano 105 chorych, co w przeliczeniu na populację Polski daje 6,6 przypadków/rok/38 mln mieszkańców. Biorąc pod uwagę światowe szacunki, w Polsce nowo obserwowanych przypadków powinno być około 38 rocznie. Różnica pomiędzy obserwowaną liczbą zachorowań (6,6/rok) a szacowaną liczbą przypadków (38/rok) wskazuje na duże niedodiagnozowanie napadowej nocnej hemoglobinurii. Według literatury, w pierwszym badaniu diagnostycznym klon PNH może pozostać niewykryty, natomiast pojawić się może dopiero w kolejnych badaniach [Żupańska 2011]. Niedoszacowanie to może także wynikać z podstępnego przebiegu klinicznego oraz mylącej nazwy choroby, która wskazuje na jedynie niewielki fragment jej obrazu klinicznego [Piekarśka 2015].

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

Napadowa nocna hemoglobinuria jest rozpoznawana u obu płci i w każdej grupie wiekowej, jednakże w większości przypadków diagnozuje się ją u osób około od 30 do 40 roku życia oraz nieznacznie częściej wśród kobiet, niż wśród mężczyzn [Piekarska 2015, PNH-NORD, Shah 2021]. Początek PNH następuje zwykle w wieku dorosłym – odsetek chorych z PNH o początku w wieku dziecięcym szacuje się na 5-10%. Zgodnie z danymi z Międzynarodowego Rejestru PNH (retrospektywna analiza obejmująca chorych wpisanych do rejestru w czerwcu 2015 roku lub wcześniej, którego celem było poznanie charakterystyki naturalnej historii choroby, a więc wykluczano chorych leczonych EKU), do badania włączono 99 (4,2%) dzieci i 2 268 (95,8%) dorosłych, których średni wiek wynosił odpowiednio 14 (zakres: 1; 17) lat i 45 (zakres: 18; 99) lat [Urbano-Ispizua 2017].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Ultomiris®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Pomimo stosowania najlepszej dostępnej terapii wspomagającej, wskaźnik 10-cio letniego przeżycia wśród chorych z PNH waha się od 50% dla chorych zdiagnozowanych w latach 1940-1970 [Hillmen 1995] do 75% wśród później rozpoznanych przypadków [Schrezenmeier 2014]. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, w czasie 5 lat od rozpoznania PNH umiera do 35% chorych [Griesser 2020]. Najczęstszą przyczyną zgonów jest zakrzepica żylna lub tętnicza – PNH wiąże się ze znacząco zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowozatorowych, które finalnie mogą prowadzić do uszkodzenia narządów i w 40-67% są powodem zgonu o znanej przyczynie. Chorzy z PNH zmagają się z uciążliwymi objawami, najczęściej zgłaszanym jest zmęczenie. Pozostałe, często występujące to duszności, ból głowy, ból brzucha, dysfagia, hemoglobinuria oraz w przypadku mężczyzn zaburzenia erekcji. Wymienione objawy mogą osłabiać chorego i znacząco obniżać jego jakość życia [Griesser

2020, Schrezenmeier 2014]. Na podstawie przeprowadzonej ankiety zauważono, że stres towarzyszący chorym był na normalnym poziomie, natomiast obecność bólu i depresji była łagodnie zawyżona. W analizowanej populacji niepokój okazał się być umiarkowanie zawyżony [Escalante 2019].

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

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

3.5.3. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 3.7.1), w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne.

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych. W wyniku przeszukania baz informacji

medycznej oraz stron internetowych odnaleziono łącznie 8 dokumentów: 7 wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe oraz 1 wydany przez polskie towarzystwo naukowe, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.

Wytyczne zagraniczne

Dokument	Rok wydania	Cel
ASH	2016	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z PNH.
PESG	2016	Zalecenia dotyczące ułatwienia diagnostyki, leczenia chorych z PNH oraz powikłań PNH.
CPNHN	2018	Zalecenia dotyczące wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z PNH. Przedstawienie luk w wiedzy oraz opinii na temat PNH.
Devos	2018	Przegląd i rekomendacje belgijskie: zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania z PNH.
DGHO	2012	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z PNH.
DGHO	2022	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z PNH.
Cancado	2021	Opinie ekspertów oraz międzynarodowe wytyczne mające na celu zwiększenie korzyści leczenia i zmniejszenie szkód spowodowanych chorobą u chorych z PNH.

Wytyczne polskie

Dokument	Rok wydania	Cel
Piekarska	2020	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z PNH.

W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w przypadku populacji dorosłych chorych z PNH analizowano wytyczne opublikowane po 2009 roku. Zidentyfikowano również wytyczne wydane przez DGHO¹ w 2022 roku, jednak w związku z tym, że publikacja ta dostępna jest tylko w języku niemieckim odstąpiono od jej opisu.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, w których znajdują się zalecenia dotyczące terapii chorych dorosłych [ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018, Devos 2018,

¹ DGHO, niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej

Cancado 2021, Piekarska 2020] zaleca się stosowanie terapii ekulizumabem. Ekulizumab zalecany jest w leczeniu klasycznej postaci PNH [*ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021, Piekarska 2020*], u chorych z występującym klonem PNH oraz niewydolnością szpiku [*ASH 2016, CPNHN 2018, Piekarska 2020*], a także u chorych z postacią subkliniczną, u których zaobserwowano przewlekłą hemolizę [*PESG 2016, CPNHN 2018*]. Terapia ekulizumabem powinna trwać całe życie [*ASH 2016, PESG 2016, Devos 2018, Piekarska 2020*].

Zalecany schemat dawkowania ekulizumabu obejmuje dawkę początkową 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie) i dawkę podtrzymującą 900 mg w 5. tygodniu i co kolejne 14 dni [*ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021*].

Przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem chorych należy zaszczepić przeciwko meningokokom (na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia) [*ASH 2016, PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021, Piekarska 2020*]. W zależności od źródeł podaje się, że w czasie przyjmowania EKU szczepienie należy powtarzać co 2,5-3 lata lub co 3-5 lat [*Cancado 2021, CPNHN 2018*].

U chorych z PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny bądź przewlekła hemoliza zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym, w przypadku epizodu hemolitycznego pod postacią krótkoterminowej terapii steroidami [*PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018*]. U chorych dorosłych, u których występuje żylna choroba zakrzepowozatorowa zaleca się ekulizumab w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym oraz lekami przeciwzakrzepowymi [*PESG 2016, CPNHN 2018, Piekarska 2020*].

Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego jest jedyną opcją terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH [*PESG 2016, DGHO 2012, CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021, Piekarska 2020*]. Stanowi ono opcję terapeutyczną 2. linii u chorych na klasyczną postać PNH, opornych na leczenie ekulizumabem [*ASH 2016*]. Ze względu na wysoką śmiertelność związaną z przeszczepieniem i często występujące powikłania zaleca się go jednak jedynie u szczególnych grup chorych, u których występuje znacząca niewydolność szpiku kostnego (niedokrwistość aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny) [*CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021*], oraz chorych opornych na terapię przeciwzakrzepową i ekulizumab, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowozatorowych [*PESG 2016, DGHO 2012, Piekarska 2020*].

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

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

Należy podkreślić, że w większości wytycznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii nie uwzględniono zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego Ultomiris® co jest spowodowane faktem jego rejestracji w 2019 r.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cancado 2021	Rawulizumab	Zaleca się podawanie rawulizumabu co 8 tygodni podczas leczenia podtrzymującego u chorych z PNH, ze względu na długi okres półtrwania leku.	Brak finansowania
Piekarska 2020		W leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie rawulizumabu chorym z PNH co 8 tygodni, co spowodowane jest długim okresem półtrwania, w porównaniu z ekulizumabem. Chorzy przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom.	
ASH 2016	Ekulizumab	<p>Ekulizumab zalecany jest u chorych z klasyczną postacią PNH.</p> <p>Ekulizumab można zastosować w leczeniu hemolizy u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny), u których wielkość klonu wskazuje na kliniczną postać PNH. Zastosowanie takiej terapii wymagane jest u około 50% przypadków.</p> <p>Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana do końca życia chorego.</p> <p>U chorych z klasyczną postacią PNH i niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab jedną z opcji terapeutycznych stanowi zwiększenie dawki ekulizumabu.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczepić chorych przeciwko meningokokom. W niektórych krajach należy również przeprowadzić profilaktyczną terapię antybiotykami.</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 900 mg co 14+/-2 dni. U niektórych chorych może wystąpić nasilona hemoliza (przełom) pod koniec 14-dniowej przerwy pomiędzy</p>	<p>Finansowany w ramach programów lekowych:</p> <p><i>B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)</i></p> <p><i>B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

² ASH, ang. *American Society of Hematology* – Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne; PESG, ang. *PNH Education and Study Group* – grupa zrzeszająca naukowców zajmujących się zagadnieniami związanymi z PNH; DGHO, niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej; CPNHN, ang. *Canadian PNH Network*- Kanadyjska Sieć dla PNH

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PESG 2016		<p>dawkami (ang. <i>break-through-hemolysis</i>), u tych chorych można skrócić odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek do 12/13 dni, a w niektórych przypadkach wskazane być może zwiększenie dawki ekulizumabu.</p> <p>Terapia ekulizumabem u chorych z PNH określana jest jako terapia zmieniająca bieg choroby.</p> <p>Ekulizumab zalecany jest u chorych w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie epizodu zakrzepowego; • wystąpienie uszkodzenia narządów wewnętrznych w wyniku przewlekłej hemolizy; • ciąża (jedynie jeżeli występuje taka konieczność – ekulizumab ma kategorię C wg klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży – i po wykonaniu analizy stosunku korzyści do ryzyka; u chorych z niską aktywnością choroby zaleca się rozpoczęcie terapii ekulizumabem przed zajściem w ciążę, kontynuowanie leczenia przez cały jej okres oraz przez min. 3 miesiące po porodzie (decyzję o zakończeniu terapii powinno uprzedzić ponowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka; w 3. trymestrze ciąży oraz w przypadku wystąpienia hemolizy przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>break-through-hemolysis</i>) należy zwiększyć dawkę ekulizumabu do 900 mg/tydz.); • chory jest zależny od transfuzji; • wysoka aktywność LDH (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa) (1,5 x GGN); • występowanie powikłań PNH, w tym znaczącego zwiększenia częstości epizodów zagrażających życiu – w związku z tym należy stosować ekulizumab u chorych z podwyższoną aktywnością LDH, która wiąże się z przewlekłą hemolizą (występuje np. zakrzepica, niedokrwistość, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, dystonia mięśni gładkich (np. ból brzucha, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji)) oraz objawami klinicznymi. <p>U chorych z klasyczną postacią PNH, u których występuje wysoka aktywność choroby oraz u chorych z postacią subkliniczną PNH, u których występuje przewlekła hemoliza</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym (kwas foliowy, żelazo, transfuzje).</p> <p>U chorych z subkliniczną postacią PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny zaleca się zastosowanie ekulizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym pod postacią krótkoterminowej terapii steroidami.</p> <p>U chorych z subkliniczną postacią PNH, u których występuje żylna choroba zakrzepowo-zatorowa zaleca się ekulizumab w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym oraz lekami przeciwzakrzepowymi.</p> <p>Zaleca się podawanie ekulizumabu w infuzji dożylną trwającej 25-40 minut. Zalecane dawkowanie: dawka początkowa 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), dawka podtrzymująca 900 mg w 5. tyg. i co kolejne 14 dni. Ten schemat leczenia może doprowadzić do zatrzymania hemolizy wywołanej przez dopełniacz u >90% chorych. U niektórych chorych może wystąpić nasilona hemoliza (przełom) w 12-14 dniu od podania dawki (ang. <i>break-through-hemolysis</i>). U tych chorych można skrócić odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek do 12 dni i/lub zwiększyć dawkę do 1200 mg/tydz.</p> <p>Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana do końca życia chorego (także u chorych, u których wystąpiła samoistna remisja choroby).</p> <p>W ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczepić chorych przeciwko meningokokom. Jeśli leczenie ekulizumabem musi być rozpoczęte natychmiast, wówczas zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyków przez 2 tygodnie po podaniu szczepionki. Zaleca się również szczepienie przeciwko <i>H. influenzae</i> typu b oraz przeciwko pneumokokom.</p> <p>Ekulizumab może być stosowany w celu uzyskania kontroli hemolizy równocześnie z przeszczepieniem szpiku kostnego (należy przerwać terapię ekulizumabem na 2-4 tygodnie przed przeszczepieniem). W przypadku wystąpienia epizodów hemolizy po przeszczepie należy podać choremu dodatkową dawkę ekulizumabu.</p>	
CPNHN 2018		<p>Zaleca się podawanie ekulizumabu w infuzji dożylną trwającej 25-40 minut. Zalecane dawkowanie: dawka początkowa 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), dawka podtrzymująca 900 mg w 5. tyg. i co kolejne 14 dni.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania ekulizumabu u chorych z leukocytowym klonem PNH >10%, laboratoryjnymi dowodami znacznej hemolizy wewnątrznaczyniowej i z co najmniej jednym z objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistości objawowej; • zakrzepicy; • niewydolności nerek; • niewydolności płucnej lub nadciśnienia; • bólu brzucha wymagającego przyjęcia do szpitala lub podania opioidowych leków przeciwbólowych. <p>Zaleca się rozważenie stosowania ekulizumabu u chorych z leukocytowym klonem PNH >10% oraz laboratoryjnymi dowodami znacznej hemolizy wewnątrznaczyniowej, które powodują zmęczenie powodujące inwalidztwo lub u chorych w czasie ciąży. Przełom hemolityczny należy potwierdzić, analizując parametry hemolityczne i upewniając się, że nie ma innej przyczyny niedokrwistości. Po potwierdzeniu wystąpienia przełomu hemolitycznego opcje terapeutyczne obejmują zwiększenie dawki ekulizumabu (np. 1 200 mg co 14 dni) lub skrócenie czasu między infuzjami (np. co 12 dni).</p> <p>Sugeruje się również jednoczesne stosowanie ekulizumabu oraz terapii immunosupresantami w sytuacjach, w których wydaje się, że obie te terapie są wskazane.</p> <p>Chorzy, u których stosuje się leki powodujące terminalne zahamowanie układu dopełniacza, powinni zostać zaszczepieni przeciwko <i>N. meningitidis</i> zarówno szczepionkami czterowalentnymi, jak i serogrupą B. Szczepienia te powinny być powtarzane co 3–5 lat, jeżeli chorzy są poddawani terapii ekulizumabem. Po podaniu szczepionki należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia poszczepionkowego przełomu hemolitycznego.</p> <p>Zaleca się aby chorzy, którzy zaczęli terapię inhibitorami układu dopełniacza wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom, otrzymali profilaktycznie antybiotyki w celu ochrony podczas ustalania odporności. Jeżeli nie ma do tego przeciwwskazań należy rozważyć długoterminową profilaktykę antybiotykową przeciw meningokokom.</p> <p>Chorzy niedawno zdiagnozowani, rozpoczynający terapię ekulizumabem powinni być poddani częstszej obserwacji w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Chorzy stabilni</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Devos 2018		<p>klinicznie w efekcie zastosowanego leczenia powinni być monitorowani co 3–6 miesięcy.</p> <p>Sugeruje się aby podawanie ekulizumabu było kontynuowane u ciężarnych z PNH po przeanalizowaniu ryzyka i korzyści związanych z leczeniem, ponieważ objawy PNH zwykle nasilają się w czasie ciąży, a aktualne dane nie potwierdzają wyraźnego ryzyka dla noworodka. Sugeruje się również ścisłą obserwację ciężarnych kobiet z PNH, zwłaszcza po pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ ponad 50% z nich może wymagać zwiększenia dawki i/lub częstotliwości przyjmowania ekulizumabu do momentu porodu.</p> <p>Ekulizumab zalecany jest u chorych z klasyczną postacią PNH. Zaleca się podawanie go w infuzji dożylniej. Zalecane dawkowanie: 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), następnie leczenie podtrzymujące 900 mg w 5. tyg. i co kolejne 14 dni [poziom zalecenia: A]³. Możliwe jest wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami do maksymalnie 15-16 dni bez ryzyka epizodu hemolitycznego.</p> <p>Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana do końca życia chorego. Przerwanie terapii można rozważyć w przypadku, kiedy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielkość klonu PNH stopniowo zmniejsza się w czasie i stale spada poniżej 10%; • występuje polimorfizm C5 powodujący oporność na leczenie ekulizumabem; • w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych [poziom zalecenia: C⁴]. <p>Odstawienie ekulizumabu może doprowadzić do hemolizy o ciężkim nasileniu.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania ekulizumabu u chorych z leukocytowym klonem PNH >10%, granulocytowym klonem PNH >50% w połączeniu z wysoką aktywnością LDH i z wysokim poziomem retikulocytów.</p>	

³ Poziom zalecenia ustalony za pomocą Siły rekomendacji Taksonomii (SORT). Zalecenie oparte na dowodach spójnych i dobrej jakości, ukierunkowanych na pacjenta.

⁴ Zalecenie oparte na konsensusie, zwyczajowej praktyce, opinii, dowodach dotyczących choroby lub serii przypadków dla badania diagnozy, leczenia, profilaktyki lub badań przesiewowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>U chorych rozpoczynających terapię ekulizumabem należy monitorować: pełną morfologię krwi, parametry hemolityczne i biochemiczne przez pierwsze 4 tygodnie leczenia.</p> <p>Niektórzy chorzy wymagają modyfikacji dawki ekulizumabu; u chorych z PNH, u których dwa razy wystąpił epizod hemolityczny należy rozważyć modyfikację dawki [poziom zalecenia: C].</p> <p>U chorych ciężarnych kobiet zaleca się profilaktyczne stosowanie ekulizumabu w okresie ciąży oraz kontynuowanie do 3 miesięcy po porodzie [poziom zalecenia: B⁵]. U ciężarnych z PNH zaleca się zwiększenie dawki ekulizumabu w celu uniknięcia epizodu hemolitycznego.</p> <p>W czasie co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem chorzy powinni przyjąć szczepionkę przeciwko meningokokom [poziom zalecenia: C⁶]. Jeśli leczenie ekulizumabem musi być rozpoczęte natychmiast, wówczas zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyku (cyprofloksacyny) przez 2 tygodnie po podaniu szczepionki.</p>	
Cancado 2021		<p>Leczenie ekulizumabem znacznie zmniejsza ilość epizodów hemolitycznych i zdarzeń zakrzepowych u chorych z PNH.</p> <p>Zaleca się podawanie w infuzji dożyłnej trwającej 25-45 minut. Zalecane dawkowanie: 600 mg/tydz. (przez pierwsze 4 tygodnie), następnie leczenie podtrzymujące 900 mg w 5 tyg. i co kolejne 14 dni.</p> <p>W przypadku pogorszenia hemolizy należy rozważyć skrócenie odstępu między kolejnymi dawkami do 12 dni lub zwiększenie dawki ekulizumabu do 1200 mg.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania ekulizumabu u chorych z hemolizą wewnątrznaczyniową (LDH \geq1,5 GGN) i z co najmniej jednym z objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb <7 g/dl lub Hb <10 g/dl w przynajmniej dwóch niezależnych pomiarach u chorych z objawami kardiologicznymi; 	

⁵ Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości danych ukierunkowanych na pacjenta.

⁶ Zalecenie oparte na konsensusie, zwyczajowej praktyce, opinii, dowodach dotyczących choroby lub serii przypadków dla badania diagnozy, leczenia, profilaktyki lub badań przesiewowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<ul style="list-style-type: none"> • zakrzepica związana z PNH; • powikłania związane z hemolizą (niewydolność nerek, nadciśnienie płucne); • ból brzucha i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji; • ciąża, szczególnie jeśli odnotowano powikłania ciążowe w wywiadzie. <p>Kryteria te są wystarczające do rozpoczęcia terapii ekulizumabem, niezależnie od wielkości klonu PNH oraz potrzeby przetaczania krwi.</p> <p>W czasie co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem chorzy powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom, ponieważ ekulizumab zwiększa ryzyko zakażenia <i>N. meningitidis</i>. Szczepienie należy powtarzać co 2,5-3 lata.</p> <p>Nie zaleca się odstawiania ekulizumabu w trakcie ciąży i laktacji.</p> <p>Podczas leczenia ekulizumabem należy regularnie monitorować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pełną morfologię krwi z rozmazem, liczbę retikulocytów, LDH i parametry biochemiczne (co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące); • czynność nerek (co 3 mies.); • poziom żelaza (co 3 mies.); • historię transfuzji (co 3 mies.); • poziom kwasu foliowego i kobalaminy (raz w roku); • liczbę klonów PNH (co 6 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie raz w roku). <p>Przerwanie leczenia ekulizumabem należy rozważyć w przypadku braku korzyści terapeutycznych i co najmniej jednego czynnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenie krwinek czerwonych <30% w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia; • brak poprawy lub minimalna poprawa hemolizy po pierwszej dawce; • spontaniczna remisja choroby; • rozwinięcie się zespołu ciężkiej niewydolności szpiku kostnego; • decyzja chorego o zaprzestaniu terapii lub brak współpracy z chorym. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Piekarska 2020		<p>Zaleca się podawanie ekulizumabu w infuzji dożyłnej. Faza wysycająca trwa pierwsze 4 tygodnie, następnie stosuje się leczenie podtrzymujące w 5 tyg. i co kolejne 14 dni (\pm 2 dni).</p> <p>W przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego odstęp między dawkami należy skrócić o 1-2 dni lub zwiększyć dawkę. Zaleca się podanie dodatkowej dawki ekulizumabu lub zwiększenie dawki o 300 mg u chorego z PNH, u którego wystąpił epizod hemolityczny.</p> <p>Terapię ekulizumabem należy stosować do końca życia. Przerwanie leczenia może spowodować groźny epizod hemolizy wewnątrznaczyniowej.</p> <p>Zaleca się stosowanie ekulizumabu u chorych z klonem PNH >1% oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDN >1,5 GGN i występowania co najmniej jednego powikłania związanego z hemolizą (niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, znaczne zmęczenie ocenione według <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)</i>); • zakrzepicą lub innym poważnym zdarzeniem naczyniowym. <p>Chorzy z PNH powinni zostać zaszczepieni przeciw meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.</p> <p>W trakcie ciąży i laktacji należy kontynuować leczenie ekulizumabem. U chorych kobiet ciężarnych zaleca się włączenie ekulizumabu, jeśli klon PNH >20% i stosowanie go do zakończenia porodu.</p>	
ASH 2016		Przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedną z opcji terapeutycznych u chorych z klasyczną postacią PNH i niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab.	
PESG 2016	Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego	<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH. Powinno ono być rozważane jednak tylko u wybranych grup chorych, ze względu na wysoką chorobowość i umieralność. Zaleca się je szczególnie u chorych z niedokrwistością aplastyczną lub zespołem mielodysplastycznym, u których występuje znacząca niewydolność szpiku kostnego oraz chorych opornych na terapię przeciwzakrzepową i ekulizumab, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Współczynniki przeżywalności po przeszczepie wynoszą 56% chorych dla 2 lat i 42% chorych dla 10 lat. Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi występuje u 40-50%</p>	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>chorych. Choroba zarostowa żył wątrobowych występuje u połowy chorych. Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego oraz jego komplikacje negatywnie wpływają także na jakość życia chorych. Ze względu na powyższe nie można uznać allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego za terapię pierwszego wyboru u chorych z klasyczną postacią PNH. Powinno się je rozważać jedynie u wymienionych wcześniej grup chorych.</p> <p>Chorych po przeszczepie należy monitorować wykonując cytometrię przepływową co 3 miesiące, aż do momentu, w którym nie zostaną wykryte granulocyty GPI(-), a następnie co rok.</p>	
DGHO 2012		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego zalecane jest u chorych z PNH i niedokrwistością aplastyczną o ciężkim nasileniu.</p> <p>Wskazania do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego mogą wystąpić również w przypadku wystąpienia wtórnego zwłóknienia szpiku kostnego w wyniku niedokrwistości aplastycznej o ciężkim nasileniu, zespołu mielodysplastycznego, rozwój ostrej białaczki, a także nawracającego powikłania zakrzepowo-zatorowego pomimo profilaktyki zakrzepicy lub leczenia ekulizumabem.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością ze względu na wysokie wskaźniki odrzuceń przeszczepów, zwłaszcza po konwencjonalnym kondycjonowaniu, powikłaniach z powodu zakażenia i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (długoterminowe wskaźniki przeżycia: 50-60%).</p>	
CPNH 2018		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p> <p>Zaleca się rozważenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną i obecnością klonu PNH, zgodnie z tymi samymi algorytmami, jak u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego należy rozważyć również u chorych z PNH u których występują dowody na ewolucję klonalną (np. MDS, białaczka).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Nie zaleca się aby allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego był używany jako standardowa terapia dla chorych z hemolityczną postacią PNH oraz u chorych z chorobą zakrzepowo-zatorową.</p>	
Devos 2018		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego jest jedyną skuteczną i zatwierdzoną opcją terapeutyczną, która może potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p> <p>Nie zaleca się, żeby allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego było terapią pierwszego wyboru [poziom zalecenia: C⁷]. Przeszczepienie wiąże się z dużą zachorowalnością i umieralnością ze względu na powikłania z powodu zakażeń, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i możliwość odrzucenia przeszczepu. Dodatkowo przyczynia się do obniżenia jakości życia chorego i niepłodności. Zaleca się rozważenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny).</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego można także rozważyć u chorych z klasyczną PNH, u których odpowiedź na leczenie ekulizumabem nie jest wystarczająca.</p>	
Cancado 2021		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego zalecane jest jedynie u chorych z ciężką postacią PNH, ze względu na dużą zachorowalność i umieralność związaną z przeszczepieniem. Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego należy rozważyć u chorych z zagrażającą życiu niedokrwistością aplastyczną lub zespołem mielodysplastycznym o ciężkim nasileniu, a także u chorych z PNH nieodpowiadających na leczenie ekulizumabem.</p>	

⁷ Zalecenie oparte na konsensusie, zwyczajowej praktyce, opinii, dowodach dotyczących choroby lub serii przypadków dla badania diagnozy, leczenia, profilaktyki lub badań przesiewowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Piekaraska 2020		<p>Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH.</p> <p>Zaleca się rozważenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie ekulizumabem lub w przypadku niewydolności szpiku kostnego.</p> <p>Przeszczepienie wiąże się z ryzykiem wystąpienia choroby przeszczep przeciwk gospodarzowi.</p>	
Leczenie wspomagające			
ASH 2016	Erytropoetyna	<p>Suplementacja erytropoetyny stanowi opcję terapeutyczną u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje objawowa niedokrwistość lub którzy są zależni od transfuzji. Erytropoetynę należy podawać jedynie chorym, u których jest to konieczne ze względu na zaobserwowane obniżenie stężenia erytropoetyny w surowicy krwi.</p>	<p>Finansowane w ramach programów lekowych:</p> <p>Darbepoetyna alfa</p> <p><i>B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Epoetyna alfa</p> <p><i>B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p> <p>Epoetyna beta</p> <p>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatna</p>
ASH 2016	Transfuzja krwi/koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenia krwi stanowią opcję terapeutyczną u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie ekulizumabem.	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
PESG 2016		U chorych z PNH, u których występuje niedokrwistość objawowa należy rozważyć transfuzję krwi/koncentratu krwinek czerwonych.	
DGHO 2012		U chorych z klasyczną postacią PNH zaleca się transfuzje krwinek czerwonych (nie jest konieczne przetaczanie przemywanego koncentratu krwinek czerwonych).	
Devos 2018		Przetoczenia krwi stosuje się u chorych z PNH leczonych ekulizumabem, u których występuje znacząca hemoliza pozanaczyniowa wywołana opsonizacją dopełniacza białka C3.	
Cancado 2021		<p>U chorych z PNH zalecane jest przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, jeśli poziom hemoglobiny jest zbyt niski.</p> <p>U chorych z PNH, u których występuje niedokrwistość objawowa należy rozważyć transfuzję krwi.</p>	
Piekarska 2020		U chorych z PNH, u których występuje niedokrwistość objawowa i niewystraczająca odpowiedź na leczenie ekulizumabem zaleca się przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PESG 2016	Kwas foliowy, witamina B12	U chorych z PNH w celu wsparcia zwiększenia poziomu erytropoezy w szpiku kostnym można zastosować kwas foliowy lub kobalaminę.	<p>Kwas foliowy</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym we wskazaniu <u>profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w przewlekłych chorobach związanych z hemolizą krwi</u> oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby reumatyczne (u chorych leczonych metotreksatem), łuszczyca (u chorych leczonych metotreksatem)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Witamina B12</p> <p>Finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
DGHO 2012		U chorych z klasyczną postacią PNH zaleca się podawanie kwasu foliowego (1-5 mg/dobę, doustnie) oraz kobalaminy (jeśli jest to konieczne) ze względu na znacznie zwiększoną kompensacyjną erytropoezę w szpiku kostnym.	
Cancado 2021		U chorych z PNH zwykle zalecana jest suplementacja kwasu foliowego i kobalaminy.	
Piekarska 2020		U chorych z niedokrwistością objawową zalecana jest suplementacja kwasu foliowego i w niektórych przypadkach także kobalaminy, w celu zwiększenia poziomu erytropoezy w szpiku kostnym. Zaleca się suplementację kwasem foliowym u chorych ciężarnych.	
PESG 2016	Żelazo	U chorych z PNH, u których skutecznie rozpoczęto terapię ekulizumabem należy unikać stosowania suplementacji żelaza w podaniu dożylnym, gdyż może ona wywołać przełom hemolityczny. W leczeniu chorych z PNH przyjmujących ekulizumab zastosowanie ma doustna suplementacja żelaza jako leczenie wspomagające.	Brak finansowania

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DGHO 2012		<p>U chorych z klasyczną postacią PNH, u których występuje niedobór żelaza zaleca się jego suplementację przy jednoczesnym kontrolowaniu parametrów magazynowania żelaza (stężenie ferrytyny, saturacja transferryny, zawartość hemoglobiny w retikulocytach).</p> <p>Należy unikać dożylnego podania żelaza, ze względu na ryzyko wyzwolenia ataku hemolitycznego.</p> <p>U chorych leczonych ekulizumabem nie powinno się stosować suplementacji żelazem w sposób niekontrolowany. W przypadku potencjalnego nadmiaru żelaza w organizmie (szczególnie w przypadku utrzymującej się potrzeby stosowania transfuzji) należy (jeśli jest to możliwe) rozpocząć wymywanie żelaza.</p>	
Cancado 2021		<p>U chorych z PNH doustna suplementacja żelaza może być wymagana w celu uzupełnienia niedoborów.</p>	
Piekarska 2020		<p>U chorych z niedokrwistością objawową można rozważyć stosowanie suplementacji żelazem.</p> <p>Zaleca się suplementację żelazem u chorych ciężarnych.</p>	
ASH 2016	Steroidy	<p>Terapię steroidami należy rozważyć u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje znacząca hemoliza pozanaczyniowa wywołana opsonizacją białka C3 dopełniacza.</p>	<p>Prednizon</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym <u>niedokrwistość hemolityczna nabyta</u></p> <p>Wskazanie pozarejestrowane: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatii zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub</p>
PESG 2016		<p>Terapię steroidami należy rozważać jedynie u chorych na PNH w momencie wystąpienia epizodów hemolitycznych i jedynie jako terapię stosowaną krótkoterminowo. Długoterminowa terapia steroidami nie jest zalecana.</p>	
DGHO 2012		<p>Steroidy mają zastosowanie u chorych na PNH, u których wystąpił epizod hemolityczny.</p> <p>Krótkoterminowa terapia steroidami (np. prednizon w dawce 1 -2 mg/kg podawany przez kilka dni) może w pewnych przypadkach mieć korzystny wpływ na stopień nasilenia i czas trwania epizodu hemolitycznego.</p> <p>Nie zaleca się stałego przyjmowania steroidów.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
CPNHN 2018		Stosowanie kortykosteroidów należy rozważyć w niektórych przypadkach hemolizy pozanaczyniowej.	szpiku; miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia Poziom odpłatności: ryczałt Wskazanie: nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu
Devos 2018		Terapię steroidami należy rozważyć w przypadku, gdy odpowiedź na ekulizumab jest niewystarczająca.	
Cancado 2021		Nie zaleca się stałego przyjmowania sterydów. Krótkoterminową terapię glikokortykosteroidami można rozważyć w celu zmniejszenia nasilenia i czasu trwania epizodu hemolitycznego.	
AHS 2016	Leki przeciwzakrzepowe	<p>Leki przeciwzakrzepowe można zastosować w leczeniu zakrzepicy u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny), u których wielkość klonu wskazuje na kliniczną postać PNH. Zastosowanie takiej terapii wymagane jest u około 50% przypadków.</p> <p>U chorych z ostrym epizodem zakrzepowym należy zastosować heparynę (o ile nie występują absolutne przeciwwskazania, np. zawał krwotoczny w obszarze centralnego układu nerwowego).</p> <p>Jeśli nie występują przeciwwskazania, terapia lekami przeciwzakrzepowymi u chorych, którzy doświadczyli powikłań zakrzepowo-zatorowych powinna być kontynuowana całe życie, także u chorych leczonych ekulizumabem oraz chorych, u których epizod ten wystąpił przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem.</p> <p>U chorych, u których wystąpił ostrzy rzut w zespole Budda-Chiariego, należy rozważyć układowe leczenie trombolityczne lub podawane dożylnie, bezpośrednio do miejsca dotkniętego chorobą.</p> <p>U chorych przyjmujących długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe zwyczajowo stosuje się antagonistę witaminy K, Coumadin® (warfaryna).</p>	<p>Acenokumarol Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie) Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Warfaryna Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Apiksaban Wskazanie: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych chorych po przebytej</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PESG 2016		<p>U chorych z PNH, którzy nie są leczeni ekulizumabem należy rozważyć profilaktykę pierwotną lekami przeciwzakrzepowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepicy, pod warunkiem braku przeciwwskazań takich jak trombocytopenia lub ryzyko wystąpienia innego rodzaju krwawienia.</p> <p>Terapia lekami przeciwzakrzepowymi jako taka nie jest wystarczająca w celu zapobiegania progresywnym epizodom zakrzepowym.</p> <p>Długoterminową (trwającą całe życie) terapię lekami przeciwzakrzepowymi (kumaryny, heparyny) można rozważyć u chorych, u których występują epizody zakrzepowe zagrażające życiu.</p> <p>U kobiet w ciąży może mieć zastosowanie prewencyjne podanie leków przeciwzakrzepowych, kiedy chora wymaga podawania kwasu foliowego, żelaza i przetoczenia erytrocytów lub płytek krwi.</p>	<p>planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) – prewencja pierwotna</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Dabigatran</p> <p>Wskazanie: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych chorych po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) – prewencja pierwotna</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
DGHO 2012		<p>Zaleca się dożywnie stosowanie leków przeciwzakrzepowych w ramach wtórnej profilaktyki u chorych z PNH, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. U chorych z PNH, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy przyjmujących skuteczną terapię przeciwzakrzepową wciąż występuje ryzyko nawrotu epizodu zakrzepowo-zatokowego, co w pewnych okolicznościach może stanowić wskazanie do leczenia ekulizumabem.</p> <p>Terapia zakrzepicy występującej w nietypowym umiejscowieniu w organizmie, np. zespół Budda-Chiariego, powinna zostać przeprowadzona w wyspecjalizowanym ośrodku (jeśli jest to możliwe). Obejmuje to miejscową lub układową terapię trombolityczną, lub rozpoczęcie leczenia ekulizumabem.</p> <p>Pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową należy rozważyć u chorych, u których nie ma zastosowania terapia ekulizumabem. Należy wziąć pod uwagę wielkość klonu PNH (klon granulocytów >50%) i inne czynniki ryzyka zatorowo-zakrzepowego.</p> <p>W terapii oraz profilaktyce można zastosować kumaryny i heparyny.</p>	<p>Wskazanie: leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej – u osób powyżej 18 roku życia oraz profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej – u osób powyżej 18 roku życia</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Enoksaparyna/Nadroparyna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Wskazania pozarejestryacyjne: m.in. schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (z okresową oceną możliwości powrotu do ich stosowania) u osób, u których leczenie antagonistami witaminy K nie jest zadowalające</p>
CPNHN 2018		<p>Rola terapii antykoagulacyjnej w PNH zależy od historii choroby zakrzepowo-zatorowej i dostępności ekulizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy bez choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie nie wymagają podstawowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, jeśli rozpoczynają terapię ekulizumabem; 	<p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Dalteparyna</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<ul style="list-style-type: none"> sugeruje się aby chorzy u których wystąpiła choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie kontynuowali terapię przeciwzakrzepową, a także ekulizumabem, chyba że istnieje wyraźny powód do przerywania terapii (np. krwawienie, ciężka małopłytkowość); zaleca się aby podczas wystąpienia nowego epizodu choroby zakrzepowo-zatorowej u chorego z PNH natychmiastowo rozpoczęto terapeutyczną terapię przeciwzakrzepową, a także terapię ekulizumabem, jeśli nie został jeszcze przepisany; chorzy rozpoczynający przyjmowanie ekulizumabu, bez historii występowania choroby zakrzepowo-zatorowej nie potrzebują antykoagulacji i mogą przerwać profilaktykę pierwotną (terapia heparyną oraz warfaryną). <p>U chorych z podwyższonym poziomem LDH, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikujących do przyjmowania ekulizumabu, można rozważyć podstawową profilaktykę (podawanie heparyny w dawce terapeutycznej z przejściem na warfarynę w przypadku wartości klonów granulocytów $\geq 50\%$).</p> <p>W okresie ciąży u chorych z PNH sugerowane jest profilaktyczne lub terapeutyczne przyjmowanie terapii przeciwzakrzepowej w postaci heparyny drobnocząsteczkowej oraz kontynuowanie jej przyjmowania do co najmniej 6 tygodni po porodzie, chyba że istnieje wyraźne przeciwwskazanie.</p>	Brak finansowania
Devos 2018		<p>W ramach wtórnej profilaktyki u chorych z PNH, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy zaleca się wykonanie indywidualnie analizy korzyści do ryzyka w celu ustalenia terapii przeciwzakrzepowej.</p> <p>Przyjmowanie terapii przeciwzakrzepowej w postaci heparyny drobnocząsteczkowej należy rozważyć indywidualnie, zależnie od wywiadu, u chorych z PNH w okresie ciąży oraz do 6 tygodni po porodzie [poziom zalecenia: C⁸].</p>	
Cancado 2021		<p>W trakcie ciąży można rozważyć profilaktyczne stosowanie warfaryny.</p>	

⁸ Zalecenie oparte na konsensusie, zwyczajowej praktyce, opinii, dowodach dotyczących choroby lub serii przypadków dla badania diagnozy, leczenia, profilaktyki lub badań przesiewowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Piekarska 2020		<p>Profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej należy rozważyć indywidualnie w szczególnych przypadkach. Zaleca się włączenie profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową u ciężarnych chorych.</p> <p>Zaleca się rozważyć profilaktykę pierwotną u chorych z klonem PNH >50% granulocytów. Nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych ekulizumabem z dobrze kontrolowaną hemolizą.</p> <p>Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe u chorego z PNH, u którego wystąpi epizod hemolityczny.</p> <p>U chorych z PNH i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową zaleca się stosować wtórną profilaktykę antagonistami witaminy K.</p>	
AHS 2016	Leki immunosupresyjne	<p>Brak jest dowodów, że leki immunosupresyjne wpływają na wielkość klonu PNH.</p> <p>Leki immunosupresyjne w terapii chorych z PNH mają zastosowanie u chorych z niewydolnością szpiku kostnego. Obecność klonu PNH u chorych z niewydolnością szpiku kostnego nie powinna wpływać na decyzję o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego, jeśli zostało ono uznane za właściwe w kontekście leczenia niewydolności szpiku kostnego.</p> <p>Istnieją badania wskazujące na korzystną odpowiedź na leczenie immunosupresyjne u chorych z subkliniczną postacią PNH.</p>	<p>Immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom</p> <p>Brak finansowania</p> <p>Cyklosporyna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Wskazania pozarejestrowane: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego,</p>
PESG 2016		<p>Leki immunosupresyjne w terapii chorych z PNH są wskazane jedynie u chorych z niedokrwistością aplastyczną i niewydolnością szpiku kostnego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DGHO 2012		<p>Nie jest zalecane stosowanie leków immunosupresyjnych jako jedynej terapii przeciwko aktywności hemolitycznej.</p> <p>Należy zaprzestać stosowania ekulizumabu przed rozpoczęciem terapii ATG (ang. <i>antithymocyte globulin</i> – antytymocytowa surowica krwi) – brak wskazania do leczenia ekulizumabem w aplazji (brak lub nieliczne erytrocyty GPI(-)) oraz możliwy wpływ na ograniczenie skuteczności ATG (liza komórek wywołana przez dopełniacz).</p>	<p>wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Cyklofosfamid</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów: jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej)</p> <p>Wskazania pozarejestrowane: m.in. choroby autoimmunizacyjne</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
Devos 2018		<p>Leki immunosupresyjne mają zastosowanie u chorych z klonem PNH towarzyszącym niewydolności szpiku (chorzy na niedokrwistość aplastyczną oraz zespół mielodysplastyczny).</p>	<p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
Cancado 2021		<p>Leczenie immunosupresyjne należy rozważyć u chorych z PNH towarzyszącym niedokrwistości aplastycznej.</p> <p>Nie jest zalecane leczenie epizodów hemolitycznych lekami immunosupresyjnymi.</p>	
ASH 2016	Antybiotyki	<p>W niektórych krajach przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przeprowadzić profilaktyczną terapię antybiotykami ze względu na ryzyko zakażeń meningokokowych.</p>	<p>Cyprofloksacyna</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Neisseria meningitidis</i>)</p> <p>Poziom odpłatności: 50%</p>
PESG 2016		<p>Zaleca się profilaktyczną terapię antybiotykami ze względu na ryzyko zakażeń meningokokowych u chorych, u których wymagane było natychmiastowe rozpoczęcie terapii ekulizumabem (bez 2 tygodniowego okresu po podaniu szczepienia).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DGHO 2012		<p>U chorych na PNH należy zastosować wczesną terapię antybiotykami w przypadku wystąpienia zakażenia bakteryjnego, gdyż mogą one prowadzić do zaostrzenia PNH wraz z epizodem hemolitycznym.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów zakażenia meningokokami u chorych leczonych ekulizumabem (ból głowy, nudności lub wymioty, gorączka, sztywny kark, wysypka, splątanie) należy zapewnić choremu natychmiastową diagnostykę. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie profilaktycznej terapii antybiotykowej (cyprofloksacyna, 750 mg).</p>	
CPNHN 2018		<p>Zaleca się aby chorzy, którzy zaczęli terapię inhibitorami układu dopełniacza wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciw meningokokom, otrzymali profilaktycznie antybiotyki w celu ich ochrony podczas ustalania odporności. Jeżeli nie ma do tego przeciwwskazań należy rozważyć długoterminową profilaktykę antybiotykową przeciw meningokokom.</p>	
Devos 2018		<p>Zaleca się profilaktyczną terapię antybiotykami (cyprofloksacyna) trwającą 2 tygodnie u chorych, u których wymagane jest natychmiastowe rozpoczęcie terapii ekulizumabem (bez 2 tygodniowego okresu po szczepieniu), ze względu na ryzyko zakażeń meningokowych.</p> <p>Istnieją badania sugerujące terapię profilaktyczną penicyliną u chorych poniżej 18 r.ż.</p>	
Cancado 2021		<p>Chorych z PNH należy monitorować pod kątem objawów zakażenia meningokokami i w razie potrzeby podać antybiotyk.</p> <p>U chorych z PNH w przypadku wystąpienia zakażenia bakteryjnego zaleca się zastosowanie jak najszybciej terapii antybiotykami, gdyż zakażenia mogą prowadzić do zaostrzenia PNH wraz z epizodem hemolitycznym. W przypadku podejrzenia zakażenia meningokokami konieczne jest rozpoczęcie leczenia antybiotykami (750 mg cyprofloksacyny).</p> <p>U chorych niezaszczepionych należy zastosować profilaktykę antybiotykami na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.</p> <p>Zaleca się profilaktyczną terapię antybiotykami (cyprofloksacyna) trwającą 2-3 tygodnie u chorych, u których wymagane jest natychmiastowe rozpoczęcie terapii ekulizumabem (bez 2 tygodniowego okresu po szczepieniu).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych ²	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		Zaleca się aby wszyscy chorzy z PNH otrzymali profilaktykę penicylinową.	
Piekarska 2020		U chorych, u których wymagane jest natychmiastowe rozpoczęcie terapii ekulizumabem (bez 2 tygodniowego okresu po szczepieniu) zaleca się profilaktyczną terapię cyprofloksacyną w dawce 250-500 mg raz na dobę trwającą co najmniej 2 tygodnie.	
ASH 2016	Splenektomia	Splenektomię należy rozważyć u chorych na PNH z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab, u których występuje znacząca hemoliza pozanaczyniowa wywołana opsonizacją białka C3 dopełniacza.	Finansowanie w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
CPNHN 2018		Splenektomię można rozważyć u chorych stosujących ekulizumab i doświadczających hemolizy pozanaczyniowej, należy jednak starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka związanego z zabiegiem.	
Devos 2018		Splenektomię można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na ekulizumab.	

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

3.5.5. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Napadowa nocna hemoglobinuria jest zagrażającym życiu zaburzeniem hematopoetycznych komórek macierzystych, spowodowanym somatyczną mutacją genu PIGA, niezbędnego do biosyntezy GPI [Windyga 2022]. Stanowi chorobę znacznie obniżającą jakość życia chorych, co związane jest ze specyfiką choroby obejmującą szerokie spektrum objawów [Brodsky 2014, Spychalska 2013]. Należy podkreślić, że PNH zaliczana jest do grupy chorób rzadkich, charakteryzujących się przedwczesną śmiertelnością i dużym ryzykiem powikłań [Matos 2022, Schwartz 2021].

PNH powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych. Należy podkreślić, że objawy choroby mają znaczący wpływ na pogorszenie QoL. Podaje się również, że jakość życia chorych z PNH jest zbliżona do jakości życia chorych na nowotwory. Warto zauważyć, że najczęstszym objawem towarzyszącym PNH jest zmęczenie, które znacząco wpływa na pogorszenie jakości życia oraz produktywności chorych, dodatkowo u większości chorych z PNH występują objawy takie jak ból w klatce piersiowej czy ból brzucha, które związane są z dużym ryzykiem zakrzepicy i zwiększoną śmiertelnością. Warto podkreślić, że z powodu objawów towarzyszących PNH chorzy zmuszeni są ograniczyć codzienną aktywność, a około co siódmy chory musi zrezygnować z pracy lub zredukować czas pracy [Schrezenmeier 2014, Escalante 2019].

Obecnie standardem postępowania w napadowej nocnej hemoglobinurii jest terapia inhibitorem C5 – ekulizumabem, która przyczyniła się do poprawy jakości życia i wydłużenia oczekiwanej długości życia. Należy jednak podkreślić, że terapia ta nie eliminuje wszystkich czynników, które mogą prowadzić do utrzymującej się hemolizy, niedokrwistości, konieczności transfuzji i ciężkiego zmęczenia, a także mogą wpływać na czynność szpiku kostnego [Bektas 2020].

W przypadku chorych z PNH niezaspokojona potrzeba uwidoczniła jest wyraźnie w zapotrzebowaniu na opcje leczenia, które są skuteczne w zakresie zapobiegania powstaniu hemolizy. Jak wynika z piśmiennictwa, u 20% chorych leczonych EKU występuje konieczność zwiększenia dawki leku w celu zapobiegnięcia hemolizie. Warto zaznaczyć, że u niektórych chorych podczas stosowania ekulizumabu występuje również hemoliza pozanaczyniowa, co jest spowodowane opsonizacją czerwonych krwinek PNH, prowadzącą do ich zwiększonego usuwania z krążenia. Oznacza to, że część chorych wymaga przeprowadzania transfuzji,

pomimo leczenia ekulizumabem [Griffin 2020]. Należy podkreślić, że 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.

Co istotne, częste podanie leku (jak w przypadku ekulizumabu, którego schemat dawkowania obejmuje infuzje przeprowadzane co tydzień w fazie leczenia początkowego i co 2 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego) nie jest preferowane przez chorych w porównaniu do infuzji rawulizumabu przeprowadzanych co 8 tygodni [Peipert 2020]. Mniej obciążający schemat dawkowania zapewnia chorym większą autonomię i niezależność nie wpływając przy tym na skuteczność terapii – należy pamiętać, że w badaniach klinicznych rawulizumab podawany Q8W był podobnie skuteczny i bezpieczny jak ekulizumab podawany Q2W, a dodatkowo nawet zmiana leczenia z ekulizumabu podawanego co 2 tygodnie na rawulizumab podawany co 8 tygodni była dobrze tolerowana przez chorych, a także przekładała się na utrzymanie osiągniętych efektów zdrowotnych [Griffin 2020, Windyga 2022].

Terapia inhibitorem dopełniacza i allogeniczny przeszczep szpiku kostnego stanowią jedyne skuteczne metody leczenia chorych z PNH [EMA 2021]. Leczenie wspomagające jest uzależnione od objawów choroby i może obejmować stosowanie erytropoetyny, transfuzje krwi lub koncentratu krwinek czerwonych, suplementację żelaza, witaminy B12 oraz kwasu foliowego oraz stosowanie leków przeciwzakrzepowych, immunosupresyjnych oraz steroidów [PESG 2016, CPNHN 2018, DGHO 2012, Piekarska 2020]. U chorych posiadających zgodnego dawcę można rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego, jednak ze względu na wysoką zachorowalność i śmiertelność związaną z przeszczepieniem, opcja ta rekomendowana jest dla niewielkiej grupy chorych, opornych na ekulizumab i terapię przeciwzakrzepową, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz cierpiących na znaczną niewydolność szpiku kostnego [CPNHN 2018, Devos 2018, Cancado 2021, DGHO 2012, Heuvel-Eibrink 2017, PESG 2016, Piekarska 2020].

Należy więc podkreślić, że we wnioskowanej populacji, tj. u chorych z PNH w Polsce jedyną finansowaną opcją terapeutyczną jest ekulizumab, co w sposób bezpośredni przekłada się, na to, że analizowana populacja stanowi grupę chorych o wysoce niezaspokojonej potrzebie.

Rawulizumab, odznaczający się udowodnioną skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także wygodnym schematem dawkowania stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych z PNH.

4. Interwencja – rawulizumab

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

Produkt leczniczy Ultomiris® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Dostępne są trzy rodzaje produktu Ultomiris® różniące się pojemnością fiołki, zawartością rawulizumabu oraz końcowym stężeniem roztworu do infuzji po rozcieńczeniu koncentratu. W tym jest to fiołka o pojemności: 3 ml zawierająca 300 mg RAW (100 mg/ml) (po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml), 11 ml zawierająca 1100 mg RAW (100 mg/ml) (po rozcieńczeniu 50 mg/ml produktu) oraz 30 ml zawierająca 300 mg RAW (10 mg/ml) (po rozcieńczeniu 5 mg/ml produktu).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA43.
Działanie leku	Rawulizumab jest monoklonalnym przeciwciałem IgG2/4κ, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca końcowy kompleks dopełniacza [C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wczesne składniki aktywacji dopełniacza, które są niezbędne do opsonizacji mikroorganizmów i usuwania kompleksów immunologicznych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z napadową nocną hemoglobinurią (PNH): <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u chorych, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dorośli</u> Rekomendowany schemat dawkowania leku Ultomiris® u chorych dorosłych obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała chorego. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tyg., rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. W tym: <ul style="list-style-type: none"> • ≥40 do <60kg – dawka nasycająca 2400 mg, dawka podtrzymująca 3000 mg; • ≥60 do <100kg – dawka nasycająca 2700 mg, dawka podtrzymująca 3300 mg; • ≥100 kg – dawka nasycająca 3000 mg, dawka podtrzymująca 3600 mg.

Termin dawki może w wyjątkowych przypadkach zmienić się o +/-7 dni w stosunku do zaplanowanej daty (za wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej), ale następną dawkę należy podać zgodnie z pierwotnie zaplanowanym terminem.

W przypadku chorych zmieniających terapię ekulizumabem na rawulizumab dawkę nasycającą należy podać 2 tygodnie po ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tyg. podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

PNH jest chorobą przewlekłą, dlatego też terapia rawulizumabem powinna być kontynuowana przez całe życie chorego, chyba, że przerwanie terapii jest wskazane względami klinicznymi.

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u chorych starszych (>65 lat) oraz u chorych z niewydolnością nerek.

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rawulizumabu u chorych z niewydolnością wątroby, dane farmakokinetyczne wskazują na brak konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z PNH i aHUS o masie ciała ≥ 40 kg leczy się zgodnie z zaleceniami dawkowania dla dorosłych chorych. Dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej. Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥ 10 kg do <40 kg:

- ≥ 10 do <20 kg – dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 600 mg (Q4W);
- ≥ 20 do <30 kg – dawka nasycająca 900 mg, dawka podtrzymująca 2100 mg (Q8W);
- ≥ 30 do <40 kg – dawka nasycająca 1200 mg, dawka podtrzymująca 2700 mg (Q8W).

U chorych zmieniających leczenie ekulizumabem na leczenie rawulizumabem, dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać 2 tygodnie po ostatnim wlewie ekulizumabu, a następnie podawać dawki podtrzymujące zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

Dane na poparcie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u chorych o masie ciała poniżej 10 kg są ograniczone. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania u chorych z masą ciała poniżej 10 kg.

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 30 kg. Dawkowanie rawulizumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg opiera się na dawkowaniu u dzieci i młodzieży z aHUS, na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych (PK/PD) dostępnych u chorych z aHUS i PNH leczonych rawulizumabem.

Lek Ultomiris® należy podawać poprzez infuzję dożylną.

Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów $0,2 \mu\text{m}$ i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus).

Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

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

Konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego Ultomiris® o stężeniu 100 mg/ml (fiolki o pojemności 3 ml i 11 ml) do końcowego stężenia 50 mg/ml. Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dostarczanego w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) drogą infuzji dożylną za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej konieczne jest jego rozcieńczenie. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,4 do 1,3 godziny (od 25 do 75 minut) w zależności od masy ciała.

	<p><u>Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego Ultomiris® o stężeniu 10 mg/ml (fiolka o pojemności 30 ml) do końcowego stężenia 5 mg/ml. Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dostarczanego w fiolce o pojemności 30 ml (10 mg/ml) drogą infuzji dożylną za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej konieczne jest jego rozcieńczenie. Minimalny czas infuzji wynosi od 1,3 do 3,3 godziny (od 77 do 194 minut) w zależności od masy ciała.</p> <p><u>Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/3 ml i 1 100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 do < 20 kg^a – dawka nasycająca 600 mg (min. czas trwania infuzji 45 min (0,8 h)); dawka podtrzymująca 600 mg (min. czas trwania infuzji 45 min (0,8 h)); • ≥ 20 do < 30 kg^a – dawka nasycająca 900 mg (min. czas trwania infuzji 35 min (0,6 h)); dawka podtrzymująca 2 100 mg (min. czas trwania infuzji 75 min (1,3 h)); • ≥ 30 do < 40 kg^a - dawka nasycająca 1 200 mg (min. czas trwania infuzji 31 min (0,5 h)); dawka podtrzymująca 2 700 mg (min. czas trwania infuzji 65 min (1,1 h)); • ≥ 40 do < 60 kg^a - dawka nasycająca 2 400 mg (min. czas trwania infuzji 45 min (0,8 h)); dawka podtrzymująca 3 000 mg (min. czas trwania infuzji 55 min (0,9 h)); • ≥ 60 do < 100 kg^a - dawka nasycająca 2 700 mg (min. czas trwania infuzji 35 min (0,6 h)); dawka podtrzymująca 3 300 mg (min. czas trwania infuzji 40 min (0,7 h)); • ≥ 100 kg^a - dawka nasycająca 3 000 mg (min. czas trwania infuzji 25 min (0,4 h)); dawka podtrzymująca 3 600 mg (min. czas trwania infuzji 30 min (0,5 h)); <p><u>Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 do < 20 kg^a – dawka nasycająca 600 mg (min. czas trwania infuzji 113 min (1,9 h)); dawka podtrzymująca 600 mg (min. czas trwania infuzji 113 min (1,9 h)); • ≥ 20 do < 30 kg^a - dawka nasycająca 900 mg (min. czas trwania infuzji 86 min (1,5 h)); dawka podtrzymująca 2 100 mg (min. czas trwania infuzji 194 min (3,3 h)); • ≥ 30 do < 40 kg^a - dawka nasycająca 1 200 mg (min. czas trwania infuzji 77 min (1,3 h)); dawka podtrzymująca 2 700 mg (min. czas trwania infuzji 167 min (2,8 h)); • ≥ 40 do < 60 kg^a - dawka nasycająca 2 400 mg (min. czas trwania infuzji 114 min (1,9 h)); dawka podtrzymująca 3 000 mg (min. czas trwania infuzji 140 min (2,4 h)); • ≥ 60 do < 100 kg^a - dawka nasycająca 2 700 mg (min. czas trwania infuzji 102 min (1,7 h)); dawka podtrzymująca 3 300 mg (min. czas trwania infuzji 120 min (2,0 h)); • ≥ 100 kg^a - dawka nasycająca 3 000 mg (min. czas trwania infuzji 108 min (1,8 h)); dawka podtrzymująca 3 600 mg (min. czas trwania infuzji 132 min (2,2 h));
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek Ultomiris® ma być dostępny w ramach programu lekowego B.96.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek Ultomiris® musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych z zaburzeniami hematologicznymi lub zaburzeniami nerek.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Zalecenia dla chorego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Omówienie ryzyka zakażeń meningokokowych, ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania produktu u chorych z PNH, ciężkich powikłań w postaci TMA u chorych z aHUS po przerwaniu stosowania rawulizumabu immunogenności, ciężkich zakażeń, nowotworów

	<p>złośliwych i nieprawidłowości hematologicznych u chorych z PNH oraz stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmiących piersią;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie rawulizumabem zwiększa ryzyko zakażeń wywołanych przez <i>N. meningitidis</i>; • Przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia meningokokowego oraz konieczność natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej; • Karta ostrzegawcza dla chorego, informacja o konieczności noszenia jej przy sobie oraz informowania pracowników służby zdrowia o tym, że chory przyjmuje rawulizumab; • Istotność szczepień przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia i zapobiegawczego stosowania antybiotyków; • Ryzyko immunogenności związanej z podawaniem rawulizumabu, w tym reakcji anafilaktycznej; zaleca się obserwację kliniczną chorego po infuzji; • Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym podczas leczenia i w okresie do 8 miesięcy po jego zakończeniu, a także konieczność zaprzestania karmienia piersią podczas leczenia i w okresie do 8 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka ani być dawcami nasienia w okresie do 8 miesięcy po zakończeniu leczenia; • Ryzyko wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu i (lub) opóźnieniu leczenia rawulizumabem, jej przedmiotowe i podmiotowe objawy oraz zalecenia dotyczące konsultacji przed zaprzestaniem/opóźnieniem podawania leku z lekarzem przepisującym rawulizumab (tylko w przypadku PNH); • Ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań w postaci TMA po przerwaniu i (lub) opóźnieniu leczenia rawulizumabem, jego przedmiotowe i podmiotowe objawy oraz zalecenia dotyczące konsultacji przed zaprzestaniem/opóźnieniem podawania leku z lekarzem przepisującym rawulizumab (tylko w przypadku aHUS); • Potencjalne ryzyko ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje inne niż bakterie z rodzaju <i>Neisseria</i>, nowotworów złośliwych i nieprawidłowości hematologicznych u chorych z PNH leczonych rawulizumabem; • Wprowadzenie do rejestrów PNH i aHUS; <p><u>Zalecenia dla rodzica (dostarczone razem z zaleceniami dla chorego)</u></p> <p>Zalecenia dla rodzica powinny zawierać omówienie ryzyka zakażeń meningokokowych i ciężkich zakażeń u niemowląt i dzieci;</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Lek Ultomiris® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane.</p> <p>Zaleca się obserwowanie chorych pod względem wystąpienia: objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz ryzyka immunogenności po infuzji.</p> <p>Konieczne jest szczepienie chorych przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> na 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania rawulizumabu i (lub) zapobiegawcze podawanie antybiotyków.</p> <p>Ryzyko ciężkiej hemolizy po przerwaniu leczenia rawulizumabem lub w razie opóźnienia podania, kryteria wystąpienia, wymagana obserwacja po zaprzestaniu leczenia oraz proponowane sposoby leczenia.</p> <p>Najcięższym działaniem niepożądanym jest zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa (ICD-10 A39).</p> <p>Bardzo często występują (mogą występować u więcej niż 1 na 10 chorych): ból głowy (ICD-10 R51), nudności (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), przeziębienie (zapalenie nosa i gardła) (ICD-10 J00), gorączka (ICD-10 R50), uczucie zmęczenia (ICD-10 R53).</p> <p>Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 chorych): zawroty głowy (ICD-10 R42), ból brzucha (ICD-10 R10.4), wymioty (ICD-10 R11), uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłkach (niestrawność) (ICD-10 K30), wysypka</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	(ICD-10 L27.0), swędzenie skóry (świąd) (ICD-10 L29), ból pleców (ICD-10 M54), ból stawów (ICD-10 M25.5), ból mięśni (ICD-10 M79.1), kurcze mięśni (ICD-10 M62.838), choroba grypopodobna (ICD-10 J11.1), uczucie zmęczenia (osłabienie) (ICD-10 R53), reakcja związana z infuzją (ICD-10 T80.8); Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 chorych): zakażenie meningokokowe (ICD-10 A39), dreszcze (ICD-10 R50.0), ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu (ICD-10 T88.7) lub zawroty głowy (H81.3) (reakcja anafilaktyczna (ICD-10 T88.6), nadwrażliwość (ICD-10 T88.7).
	Lek Ultomiris® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Ultomiris®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rawulizumabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z PNH, wydanych przez zagraniczne organizacje przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS⁹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;

⁹ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB, ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (ang. *grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- NHS (*National Health Service*, system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii) – <https://www.scot.nhs.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA¹⁰ (połączony komitet federalny) – <https://www.g-ba.de/>.

Zidentyfikowano łącznie 4 rekomendacje odnoszące się do procesów refundacyjnych dotyczących rawulizumabu stosowanego w populacji dorosłych chorych z PNH:

- 1) rekomendację opublikowaną przez CADTH, w której wskazano na zasadność objęcia finansowaniem rawulizumabu w populacji chorych dorosłych na PNH pod warunkiem spełnienia wskazanych warunków [*CADTH 2021*];
- 2) rekomendację wydaną przez HAS, w której pozytywnie zaopiniowano objęcie finansowaniem RAW u chorych dorosłych z PNH [*HAS 2020*];
- 3) dokument opublikowany przez NICE, w którym wskazano na zasadność objęcia finansowaniem RAW w populacji chorych dorosłych na PNH [*NICE 2021*];
- 4) dokument wydany przez SMC, który dopuszcza stosowanie RAW [*SMC 2021*].

W tabeli poniżej znajduje się opis danych przedstawionych w poszczególnych rekomendacjach zagranicznych.

¹⁰ W ramach oceny technologii medycznych agencja G-BA przedstawia opinię na temat dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania nowej interwencji w zestawieniu z interwencją porównawczą. Dodatkowe korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rawulizumabu wydanych przez organizacje zagraniczne

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rawulizumab (Ultomiris®)	CADTH 2022	Pozytywna, warunkowa	Chorzy dorośli na PNH	<p>Komitet ekspertów rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych rawulizumabu w populacji chorych dorosłych na PNH, jeśli spełnione zostaną określone warunki opisane poniżej.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak dowodów na lepszą skuteczność RAW w porównaniu z EKU, CADTH uznał za właściwe dostosowanie warunków refundacji dla RAW do aktualnych kanadyjskich kryteriów refundacji dla EKU, w przypadku rozpoczęcia, wznowienia, przerwania i przepisania z dodatkowymi warunkami dla rozpoczęcia i przepisania.</p> <p>Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią początkową lub po niepowodzeniu leczenia EKU w dawce zalecanej przez Health Canada nie kwalifikują się do refundacji RAW, gdyż nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie EKU, odniosą korzyści z leczenia RAW.</p> <p>RAW należy przepisywać wyłącznie w dawkach zalecanych przez Health Canada.</p> <p>Cenę RAW należy negocjować, aby nie przekraczała kosztów programu lekowego leczenia EKU w leczeniu chorych dorosłych z PNH.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę w jaki sposób RAW mógłby zostać finansowany ze środków publicznych. Przy ustalonej cenie należy uwzględnić wielkość niepewności wpływu na budżet, biorąc pod uwagę różnicę między oszacowaniem sponsora a oszacowaniem CADTH.</p>
Rawulizumab (Ultomiris®)	HAS 2020	Pozytywna	Chorzy dorośli na PNH	<p>HAS opublikowała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania RAW w populacji chorych dorosłych na PNH.</p> <p>W treści dokumentu wskazano, że RAW jest pozytywnie rekomendowany w finansowaniu:</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> • u chorych z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u chorych w stanie klinicznym stabilnym po leczeniu EKU przez co najmniej ostatnie 6 miesięcy. <p>Jeśli leczenie EKU będzie nieskuteczne, w niektórych przypadkach dochodzi do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, ale takie przypadki są bardzo rzadkie. U chorych niekwalifikujących się do przeszczepu postępowanie opiera się wyłącznie na przetoczeniach.</p> <p>Wykazano nie gorszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu w zakresie kontroli hemolizy i konieczności przeprowadzania przetoczeń, zarówno wśród chorych, którzy przejmowali EKU przed terapią RAW, jak również wśród chorych bez terapii RAW w wywiadzie. Wskazano na wyższą skuteczność ekulizumabu w zakresie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nowy produkt leczniczy ma taką zaletę, że schemat dawkowania jest rzadszy niż Solaris® (ekulizumab), z infuzją co 8 tygodni, zamiast co 2 tygodnie (minimalny czas trwania od 1,7 do 2,7 godziny w przypadku RAW i od 25 do 45 minut w przypadku EKU). Oczekuje się zatem poprawy warunków opieki nad chorymi, chociaż jego korzyści w zakresie poprawy jakości życia pozostają do potwierdzenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę te elementy, Komitet uważa, że Ultomiris® (rawulizumab) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu chorych dorosłych z PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza, • lub jako terapię, która może być stosowana u chorych dotychczas leczonych ekulizumabem, stabilnych klinicznie chorych leczonych przez co najmniej 6 miesięcy. <p>Komitet przypomina, że rawulizumab (Ultomiris®) nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu u chorych, którzy nie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>odpowiedzieli na leczenie EKU. Ponieważ produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) jest inhibitorem białka C5 dopełniacza, który ze względu na mechanizm działania zwiększa predyspozycje chorego do zakażenia meningokokami lub posocznicy, Komitet ds. Przejrzystości przypomina, że jego przepisywanie musi być połączone ze szczepieniem przeciwko zakażeniom meningokokowym czterowalentną szczepionką sprzężoną z ACYW oraz szczepionką przeciwko inwazyjnemu zakażeniu meningokokami serogrupy B, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi harmonogramu szczepień na rok 2021. Ponadto, w taki sam sposób jak w przypadku inhibitora białka C5 dopełniacza Solaris® (ekulizumab), Komitet zaleca profilaktyczną terapię antybiotykową u wszystkich chorych leczonych preparatem Ultomiris® (rawulizumab).</p>
Rawulizumab (Ultomiris®)	NICE 2021	Pozytywna	Chorzy dorośli na PNH	<p>Komitet zarekomendował pozytywnie finansowanie RAW u chorych dorosłych na PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub • u których choroba jest stabilna klinicznie po przyjmowaniu EKU przez co najmniej 6 miesięcy. <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że RAW jest równie skuteczny jak EKU i tak samo bezpieczny. RAW podaje się rzadziej niż EKU, więc istnieje pewna korzyść dla jakości życia. Ponadto możliwe jest zmniejszenie kosztów związane z rzadszym przyjmowaniem RAW.</p> <p>Komitet uznał, iż RAW jest równie skuteczny i kosztuje mniej niż EKU, dlatego jest zalecany jako opcja leczenia PNH.</p>
Rawulizumab (Ultomiris®)	SMC 2021	Pozytywna	Chorzy dorośli na PNH	<p>SMC wskazuje, iż RAW został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland u dorosłych chorych z PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, • klinicznie stabilnych po leczeniu EKU przez co

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>najmniej ostatnie 6 miesięcy.</p> <p>Uwzględniono opinie ze spotkania dotyczącego zaangażowania chorych i klinicystów (PACE):</p> <ul style="list-style-type: none"> obecne leczenie ekulizumabem, jest skuteczne, ale EKUpodawany jest we wlewie dożylnym co dwa tygodnie. Natomiast rawulizumab podawany jest co 8 tygodni i zmniejsza obciążenie leczenia chorych i ich rodzin. Mniejsza ingerencja może poprawić jakość życia rodzinnego i zawodowego oraz umożliwić planowanie przyszłych wydarzeń i podróży. RAW jest tak samo skuteczny jak EKU. U niektórych chorych może wystąpić przełom hemolityczny podczas leczenia EKU, zmiana na RAW może mieć głęboki wpływ na kontrolowanie objawów. Uczestnicy PACE opisali ten efekt jako transformacyjny, który pozwoli chorym zapomnieć o ich stanie. Może to mieć istotny fizyczny i psychologiczny wpływ na jakość życia chorych i ich rodzin. zmniejszenie liczby corocznych wlewów z 24 z EKU do 6 lub 7 z RAW może również zmniejszyć bliznowacenie żył, umożliwić gojenie zaatakowanych chorobą żył i uniknąć konieczności stosowania urządzeń do kaniulacji. <p>W rekomendacji podkreślono, że niepewności związane z efektywnością kosztową RAW są akceptowalne, biorąc pod uwagę specyfikę RAW jako leku sierociego.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE, Komitet zaakceptował rawulizumab do ograniczonego stosowania w NHS Scotland.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

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

Rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2021 roku dla rawulizumabu jest rekomendacją negatywną. Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. W uzasadnieniu wskazano m.in. brak dowodów na wyższą skuteczność rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem oraz podobny profil bezpieczeństwa między omawianymi interwencjami. **Mając na względzie problem zdrowotny oraz wyniki badań, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże przy znacznej zmianie względem proponowanych, warunków refundacyjnych i finansowych.**

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

¹¹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rawulizumab (Ultomiris®)	Rekomendacja Prezesa 2021	Negatywna	Chorzy na PNH	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego (RAW vs EKU) na podstawie dwóch badań RCT (ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302). Mając na uwadze wyniki powyższych badań, nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy RAW a EKU w zakresie unikania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, częstości normalizacji aktywności LDH, czasu do wystąpienia normalizacji poziomu LDH, częstości występowania BTH oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny.</p> <p>Przeprowadzono również ocenę jakości życia przy pomocy kwestionariuszy FACIT-F i EORTC QLQ-C30 jednak wyniki nie były istotnie statystyczne.</p> <p>Powyższe badania charakteryzowały się ograniczeniami m.in.: znacznym udziałem populacji azjatyckiej, brakiem zaślepienia badań, zbiorczym przedstawieniem wyników (nie przedstawiono oddzielnie wyników dla analizowanych grup). W publikacji Peipert 2020 przedstawiono wyniki dotyczące preferencji terapii przez chorych (RAW vs EKU). RAW został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) chorych. Jednakże EKU był częściej wybierany przez chorych ze względu na mniejszy lęk związany z infuzjami oraz możliwe działania niepożądane związane bezpośrednio z leczeniem.</p> <p>Profil bezpieczeństwa terapii RAW był zbliżony do terapii EKU.</p> <p>W odniesieniu do analizowanego wskazania, rekomendacje wskazują na zastosowanie EKU, RAW oraz, u części chorych, zabiegu allo-HSCT.</p> <p>Dane dotyczące analizy ekonomicznej zostały w znacznej części zacierzone. Zaznaczono jednak, że z uwagi na przyjęte założenia</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>dotyczące liczebności populacji docelowej oraz fakt, iż dwuletni horyzont czasowy wydaje się za krótki, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Rekomendacje refundacyjne wyrażają zróżnicowane stanowiska. Odnaleziono rekomendację pozytywną, 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (pochodzą z krajów o PKB wyższym niż Polska) oraz jedną negatywną. Rekomendacje wskazują na fakt braku dowodów na wyższą efektywność kliniczną RAW względem EKU.</p> <p>Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, lek Ultomiris jest obecnie refundowany w UE i EFTA.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za niezasadne.</p> <p>Mając na względzie problem zdrowotny oraz wyniki badań, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki refundacyjne i finansowe.</p>
<p>Ekulizumab (Soliris®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2016</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Chorzy na PNH</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.</p> <p>Dostępne jest tylko jedno badanie z grupą kontrolną, w którym ponadto występuje krótki okres obserwacji (26 tygodni), nie pozwalający na wnioskowanie w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (przeżycie całkowite, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, występowanie zakrzepicy).</p> <p>W ramach dodatkowej analizy włączono badanie oceniające poprawę przeżycia i długookresową skuteczność leczenia ekulizumabem u chorych z PNH w porównaniu z 30 chorymi leczonymi w latach 1997-2004, kiedy to ekulizumab nie był jeszcze dostępny – 5-letnie przeżycie u chorych leczonych ekulizumabem było znacząco lepsze w porównaniu do grupy kontrolnej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Podkreślono fakt, iż inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowany przez wnioskodawcę przekracza dopuszczalny próg ponad 22-krotnie, co wskazuje na wysoką nieopłacalność omawianej technologii oraz na brak propozycji instrumentu podziału ryzyka wnioskodawcy.</p> <p>W uzasadnieniu wskazano również na możliwe niedoszacowanie liczby chorych w analizie wnioskodawcy. W związku z tym oraz wysoką ceną leku wskazano na zasadność oczekiwania wobec wnioskodawcy propozycji mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika.</p> <p>Analitycy wskazali na to, że większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest negatywna i że mimo to produkt leczniczy Soliris® jest refundowany w 26 krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu.</p> <p>Prezes Agencji podkreśla, że zgodnie z podejściem egalitarnym należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również u chorych, u których rzadkość występowania choroby skutkuje ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi. Wszystkie wytyczne kliniczne zalecają przyjmowanie ekulizumabu, szczególnie w klasycznej postaci PNH, jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań. W związku z tym Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Soliris® w ramach programu lekowego <i>Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)</i>.</p>

5. Komparatory

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych rekomenduje się leczenie chorych na napadową nocną hemoglobinurię za pomocą ekulizumabu. Jest to aktualnie jedyny dostępny na rynku lek przeciwko tej chorobie, finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.96. obejmującego populację zarówno chorych dorosłych, jak i dzieci. Leczenie wspomagające w przypadku PNH obejmuje stosowanie erytropoetyny, transfuzji krwi lub koncentratu krwinek czerwonych, suplementację kwasu foliowego, żelaza, witaminy B12, stosowanie steroidów, leków immunosupresyjnych oraz przeciwzakrzepowych. Wskazuje się także na możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego jako na jedyną opcję mogącą potencjalnie prowadzić do wyleczenia PNH. Obecnie stosowane jest ono w przypadku chorych opornych na leczenie ekulizumabem, przy czym uwzględniając wysoką śmiertelność i znaczne ryzyko powikłań związane z przeszczepieniem przeprowadzane jest w szczególnych przypadkach chorych (dorosłych i dzieci) ze znaczącą niewydolnością szpiku kostnego oraz chorych opornych na terapię przeciwzakrzepową i ekulizumab, u których występują nawracające epizody zakrzepowo-zatorowe.

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

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

5.1. Ekulizumab

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Soliris®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L 04 AA 25</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U chorych z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris®. U większości chorych z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U chorych z PNH długotrwałe podawanie produktu Soliris® powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wyzwalanego przez aktywację dopełniacza.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Lek Soliris® wskazany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych i dzieci – korzyść kliniczną udowodniono u chorych z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub ich niewystąpienia; • atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dorosłych i dzieci, • opornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporażnej u dorosłych – chorzy z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu;

	<ul style="list-style-type: none"> choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u dorosłych – chorzy z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w przypadku rzutowego przebiegu choroby.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania*</p>	<p>Dorosłym, a także dzieciom i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg początkowo podaje się dawkę 600 mg leku Soliris® w infuzji dożyłnej co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (faza leczenia początkowego). Następnie zwiększa się dawkę leku do 900 mg i podaje w infuzji dożyłnej w 5. tygodniu leczenia, a następnie co 14+/-2 dni (faza leczenia podtrzymującego).</p> <p>U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg dawkowanie zależne jest od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> masa ciała od 30 do ≤40 kg – faza leczenia początkowego: 2 razy 600 mg w infuzji dożyłnej w odstępie tygodnia; faza leczenia podtrzymującego: 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie; masa ciała od 20 do ≤30 kg – faza leczenia początkowego: 2 razy 600 mg w infuzji dożyłnej w odstępie tygodnia; faza leczenia podtrzymującego: 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie; masa ciała od 10 do ≤20 kg – faza leczenia początkowego: 600 mg w infuzji dożyłnej w 1. tygodniu; faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie; masa ciała od 5 do ≤10 kg – faza leczenia początkowego: 300 mg w infuzji dożyłnej w 1. tygodniu; faza leczenia podtrzymującego: 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie. <p>Rozcieńczony roztwór produktu Soliris® należy podawać w infuzji dożyłnej trwającej 25–45 minut w przypadku dorosłych chorych oraz 1-4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej.</p> <p>Chorego należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożyłnej. W razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego podczas podawania produktu Soliris®, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożyłnej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris® u chorych z niewyleczonym zakażeniem <i>Neisseria meningitidis</i>, oraz chorych którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek Soliris® musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w szczególności powodowanych przez <i>Neisseria meningitidis</i>. Podanie leku będzie możliwe wyłącznie po uzyskaniu pisemnego potwierdzenia, że chory został zaszczepiony lub zostanie zaszczepiony przeciwko meningokokom i (lub) otrzymał zapobiegawczo antybiotyk.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem u dzieci należy podać szczepionkę przeciwko pneumokokom oraz bakteriom <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p>Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ekulizumabem u kobiet w okresie ciąży zaleca się przeprowadzanie indywidualnej analizy stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli stosowanie takiego leczenia w okresie ciąży zostanie uznane za konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie matki i płodu zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Ponieważ wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyska, ekulizumab może potencjalnie doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym. Dlatego produktu Soliris nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.</p>

	<p>Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ dostępne ograniczone dane wskazują, że ekulizumab nie przenika do mleka ludzkiego. Jednak ze względu na ograniczenia dostępnych danych należy rozważyć korzyści dla rozwoju i zdrowia dziecka wynikające z karmienia piersią w stosunku do klinicznej potrzeby podawania ekulizumabu matce oraz wszelkich potencjalnych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania ekulizumabu lub choroby podstawowej matki.</p> <p>Podawanie leku Soliris® wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji na infuzję dożylną podczas podawania ekulizumabu, w tym reakcji anafilaktycznej, występuje konieczność obserwacji klinicznej po infuzji.</p> <p>Podawanie leku Soliris® wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu i/lub opóźnieniu leczenia ekulizumabem. Chory (przed zaprzestaniem podawania leku) powinien zostać poinformowany o jej przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz zaleceniach dotyczących konsultacji z lekarzem przepisującym ekulizumab.</p> <p>Choremu/opiekunowi należy przedstawić opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zakażeń oraz posocznicy, a także informację o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej. Chory powinien otrzymać kartę dotyczącą bezpieczeństwa stosowania leku, nosić ją przy sobie oraz informować pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu ekulizumabu.</p> <p>Choremu/opiekunowi należy przekazać informację dotyczące zagadnień związanych z bezpieczeństwem stosowania ekulizumabu u dzieci.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Zaleca się obserwowanie chorych pod względem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; • zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i>. Personel medyczny należy pouczyć, aby zwracał uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i>; • reakcji poinfuzyjnych (m.in. reakcji anafilaktycznej); • poważnej hemolizy po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania. <p>Pośród najczęściej występujących działań niepożądanych (bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$)) wymienia się: ból głowy (ICD-10 R51), zapalenie płuc (ICD-10 J12-18), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie oskrzeli (ICD-10 J40), zapalenie nosa i gardła (ICD-10 J00), zakażenie dróg moczowych (ICD-10 N39.0), opryszczka wargowa (ICD-10 B00.1), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D64.9), bezsenność (ICD-10 G47.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), zaburzenia smaku (ICD-10 R43.2), nadciśnienie (ICD-10 I15), kaszel (ICD-10 R05), ból gardła i krtani (ICD-10 R07.0), nudności i wymioty (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), ból brzucha (ICD-10 R10.4), wysypka (ICD-10 L27.0), łysienie (ICD-10 L65), świąd (ICD-10 L29), bóle mięśni (ICD-10 M79.1), bóle stawów (ICD-10 M25.5), gorączka (ICD-10 R50), zmęczenie (ICD-10 R53), dolegliwości grypopodobne (ICD-10 J11.1).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p> <p>Produkt Soliris® jest finansowany w ramach Programu lekowego B.96: Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) oraz Programu lekowego B.95: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego (aHUS) (ICD-10 D.59.3).</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Soliris® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022r.

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w obu badaniach oceniano:

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

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

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

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

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

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

Jakość życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

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

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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	Inny niż wymieniony

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu leczniczego Soliris®, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie; Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu leczniczego Soliris®, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) co 14 ± 2 dni. 	
	n/d w przypadku przeglądów systematycznych	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> uniknięcie przetoczeń; normalizacja aktywności LDH; zmiana aktywności LDH; częstość występowania normalizacji aktywności LDH; czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH; jakość życia; przełom hemolityczny; stabilizacja stężenia hemoglobiny; 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.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę</p>	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>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.</p>	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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

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

Jak wspomniano powyżej, podczas wstępnego etapu przeszukiwania baz, odnaleziono badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie rawulizumabu względem refundowanej opcjonalnej technologii medycznej, czyli ekulizumabu. Dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną uznawane są za dowody o najwyższej jakości, w związku z czym wszelkie inne próby porównań rawulizumabu względem komparatora, będą stanowiły źródła danych o znacząco niższej jakości, a możliwość wnioskowania na ich podstawie będzie ograniczona.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

¹² 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

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

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

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5.2
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.5.4 i 4

8. Załączniki

8.1. Skale i kwestionariusze

8.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale* – Kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem) został utworzony przez Europejską Organizację do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem jako narzędzie oceny jakości życia chorych [Zawisza 2010].

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

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

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

8.3. Skala zmęczenia FACIT

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

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

9. Spis tabel

Tabela 1. Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii	29
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®	52
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rawulizumabu wydanych przez organizacje zagraniczne	58
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	63
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Soliris®	67
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	73
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	77

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Ekspansja klonalna komórek PNH.....	13
Rysunek 2. Schemat przebiegu hemolizy spowodowanej silną aktywacją układu dopęlniacza.....	21

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Almomen 2014	Almomen A.K., Al Bakistani A.G., Alsaed A. i in., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Diagnosis and management protocol</i> , Appl Hematol 2014, 5: 37-44
Andrys 2018	Andrys B., Korybalska K. <i>Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anty-K</i> , Med. Rodz 2018, 21(2): 133-138
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Bektas 2020	Bektas M., Copley-Merriman C., Khan S. i in., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs</i> , J Manag Care Spec Pharm. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S14-S20
Brodsky 2008	Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E. i in., <i>Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood 2008, 111 (4):1840-1847
Brodsky 2014	Brodsky R.A., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood. 2014, 124 (18): 2804-2811
Brodsky 2017	Brodsky R.A., <i>Eculizumab: another breakthrough</i> , Blood 2017, 129: 922-923
CAoPNHP 2018	Canadian Association of PNH Patients, <i>The guide to living well with PNH</i> , 2018
ChPL Acenocumarol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Acenocumarol_WZF_4.pdf (data dostępu 13.06.2022 r.)
ChPL Acidum	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum Folicum Richter®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Acidum_Folicum_Richter.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
ChPL Ciphin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin 500®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ciphin_tab_pow.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
ChPL Encorton	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
ChPL Soliris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/anx_138449_pl.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®
ChPL Warfin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Warfin_tabl_dwiedawki.pdf (data dostępu 06.05.2022 r.)
Curran 2012	Curran K.J., Kernan N.A., Prockop S.E. i in., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric Patients</i> , Pediatr Blood Cancer 2012, 59: 525–529
Dane od Wnioskodawcy	Niepublikowane dane z badań włączonych do analizy klinicznej
Devalet 2015	Devalet B., Mullier F., Chatelain B. i in., <i>Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review</i> , European Journal of Haematology 2015, 95 (3): 190-198
DeZern 2015	DeZern A.E., Brodsky R.A., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia</i> , Hematol Oncol Clin North Am. 2015, 29 (3): 479-494

Odwołanie	Opis bibliograficzny
DeZern 2018	DeZern A.E., Borowitz M.J., <i>ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 - clinical utility</i> , Cytometry B Clin Cytom. 2018, 94 (1): 16-22
EMA 2015	EMA, <i>Public summary of opinion on orphan designation</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/03/166-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-eculizumab-treatment-paroxysmal-nocturnal_en.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
EMA 2021	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: 09.05.2022 r.)
Escalante 2019	Escalante C.P., Chisolm S., Song J. i in., <i>Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Cancer Med. 2019, 8 (2): 543-553
Griesser 2020	Griesser C., Myskiw M., Streif W., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Underestimated Cause of Pediatric Thromboembolism</i> , TH Open. 2020, 4(1): e36-e39
Griffin 2020	Griffin M., Kelly R., Pike A., <i>A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going?</i> , Ther Adv Rare Dis 2020, 1: 1–12
Harder 2016	Harder M.J., Kuhn N., Schrezenmeier H. i in., <i>Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation</i> , Blood. 2017, 129 (8): 970-980
Hazlewood 2018	Hazlewood G. <i>Measuring patient preferences: an overview of methods with a focus on discrete choice experiments</i> . Rheum Dis Clin N Am 2018, 44(2):337-47
Heuvel-Eibrink 2004	van den Heuvel-Eibrink M.M., Bredius R.G.M., te Winkel M.L. i in., <i>Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands</i> , British Journal of Haematology 2004, 128: 571–577
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 15.05.2022 r.)
Hill 2006	Hill A., Platt P.J., Smith A. i in., <i>The incidence and prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire</i> , Haematologica/ The Hematology Journal 2007, 92 (s1)
Hill 2017	Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Nat Rev Dis Primers. 2017, 3: 17028
Hillmen 1995	Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M. i in., <i>Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , N Engl J Med 1995, 333 (19): 1253-1258
Hillmen 2006	Hillmen P., Young N. S., Schubert J. i in. <i>The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . N Engl Med 2006, 355(12): 1233-1243
Kelly 2011	Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M. i in., <i>Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival</i> , Blood. 2011, 117 (25): 6786-6792
Klaska 2007	Klaska I., Nowak J.Z., <i>Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii</i> , Postepy Hig Med Dosw. 2007, 61: 167-177
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor – experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> , Blood 2019, 133(6): 540-549
Kwestionariusz EORTC	EORTC QLQ-C30 (version 3), https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf (data dostępu: 13.05.2022 r.)
Kwestionariusz FACIT-F	FACIT Fatigue Scale (Version 4), http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/FACIT-F_INDICE.pdf (data dostępu: 13.05.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong Lee L. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study</i> , Blood 201;133(6): 530-539
Matos 2022	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
Mitchell 2017	Mitchell R., Salkeld E., Chisolm S., Clark M., Shammo J.M., <i>Path to Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Results of an Exploratory Study Conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey</i> , SM Clin Med Oncol. 2017, 1 (1): 1001
Mohammed 2016	Mohammed A.A., EL-Tanni H., Mohammed A.A. i in., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bed</i> , Indian J Hematol Blood Transfus. 2016, 32 (4): 383–391
Nakayama 2016	Nakayama H., Usuki K., Echizen H., Ogawa R., Orii T., <i>Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , Biol Pharm Bull. 2016, 39 (2): 285-288
OMZ 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Parker 2005	Parker C., Omine M., Richards S. i in., <i>Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood. 2005, 106 (12): 3699–3709
Piekarska 2015	Piekarska A., Spychalska J., <i>Nowe spojrzenie na nocną napadową hemoglobinurię</i> , Hematologia 2013, 6 (3): 278-292
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
PNH-NORD	National Organization for Rare Diseases, <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/ (data dostępu: 28.04.2022 r.)
Richards 2021	Richards S.J., Painter D., Dickinson A.J. i in., <i>The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018</i> , Eur J Haematol. 2021, 107(2): 211-218
RMZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Roth 2018	Röth A., Rottinghaus S.T., Hill A., <i>Rawulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies</i> , Blood Adv. 2018, 2 (17): 2176–2185
Santagostino 2019	Santagostino A., Lombardi L., Dine G., Hirsch P., Misra A.C., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with a Distinct Molecular Signature Diagnosed Ten Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia</i> , 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): 922-929
Schwartz 2021	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> , Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 389

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shah 2021	Shah N., Bhatt H., <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , StatPearls 2021 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/#_NBK562292_pubdet_ (data dostępu: 18.05.2022 r.)
Spsychalska 2013	Spsychalska J., Brojer E., <i>Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka</i> , Hematologia 2013, 4 (4): 301-320
Urbano-Ispizua 2017	Urbano-Ispizua Á., Muus P., Schrezenmeier H. i in., Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients, Haematologica 2017, 102(3) :e76-e79
UST 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Windyga 2022	Windyga J., <i>Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options</i> , Journal of Transfusion Medicine 2022, 15 (1), 67–68
WŚGLS 2017	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
Zawisza 2010	Zawisza K., Tobiasz-Adamczyk B., Nowak W., Kulig J., Jędrys J., <i>Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23)</i> , Ginekol Pol. 2010, 81: 262-267
Żupańska 2011	Żupańska B., Spsychalska J., Pyl H., <i>Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydyloinozytolowej (GPI)</i> , Acta Haematologica Polonica 2012, 43 (1): 75-82
Wytyczne i rekomendacje	
ASH 2016	American Society of Hematology: Parker C.J., <i>Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016, 2016 (1): 208-216
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation: Ravulizumab (Ultomiris), Kanada 2022 sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf (www.cadth.ca/) (data dostępu 18.05.2022 r.)
Cancado 2021	Cançado R.D., Araújo A.D.S., Sandes A.F. i in., <i>Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> . Hematol Transfus Cell Ther. 2021, 43 (3): 341-348
CPNHN 2018	Canadian PNH Network: Patriquin C., Kiss T., Caplan S. i in. <i>How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry</i> . Eur J Haematol. 2019, 102: 36-52
Devos 2018	Devos T., Meers S., Boeckx N. i in., <i>Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel</i> , Eur J Haematol. 2018, 101 (6): 737-749
DGHO 2012	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)</i> , DGHO 2012
DGHO 2022	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, <i>Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)</i> , DGHO 2022
HAS 2020	Hautè Autorité de Santé, Ravulizumab ULTOMIRIS 300 mg concentrate for solution for infusion upload/docs/application/pdf/2021-03/ultomiris_16092020__summary_ct18580.pdf (www.has-sante.fr/) (data dostępu 08.05.2022 r.)
NICE 2021	Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, (https://www.nice.org.uk/) (data dostępu 08.05.2022 r.)
PESG 2016	PNH Education and Study Group, <i>Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines</i> , Am J Blood Res 2016, 6 (2): 19-27
Piekarska 2020	Piekarska A., Lewandowski K., <i>Nocna napadowa hemoglobinuria - aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość</i> , Hematologia 2020, 11 (1): 30-44

Odwołanie	Opis bibliograficzny
RP 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 42/2021 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 kwietnia 2021 r. w sprawie oceny leku Ultomiris® (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”</i> , rok 2021
RP Soliris 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 70/2016 z dnia 10 listopada 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml. W ramach programu „Leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”</i>
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, Ravulizumab 300mg/30mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®) media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk) (data dostępu 08.05.2022 r.)